nefrologia

Diagnosi
Prevenzione
Terapia
delle
Malattie renali

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MALATTIA RENALE CRONICA :

la presenza persistente di alterazioni urinarie (microalb. , proteinuria e / o ematuria) o anatomiche renali o la riduzione della funzione renale stimata come riduzione del VFG (< 60 ml/min)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MALATTIA RENALE CRONICA : STADIAZIONE

Stadio	Descrizione	VFG (ml/min/1.73 m^2)
1	Danno renale con VFG normale o aumentato	>90
2	Danno renale con lieve riduzione del VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Grave riduzione del VFG	15-29
5	Insufficienza Renale Terminale (ESKD)	<15

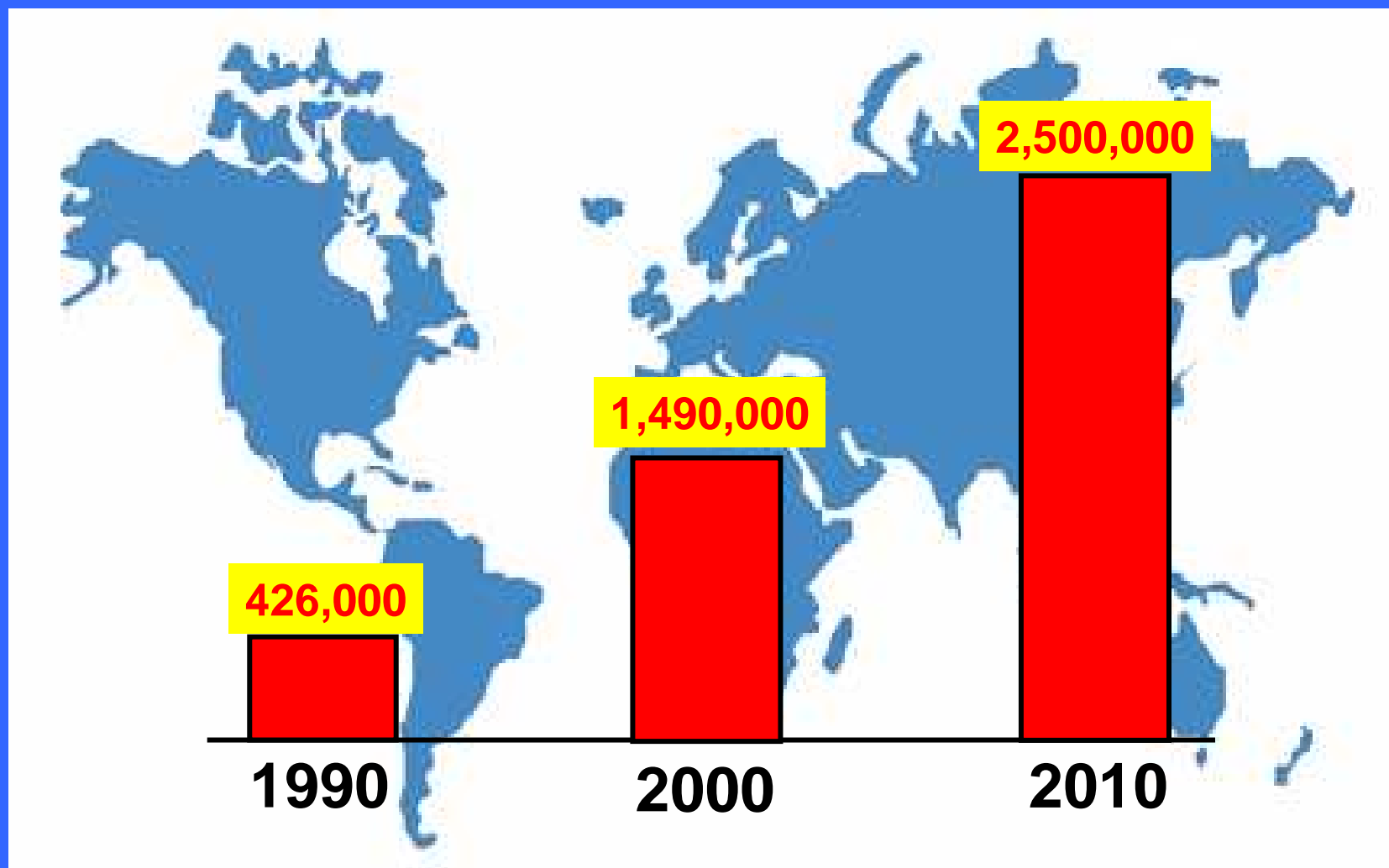
I.R.C.

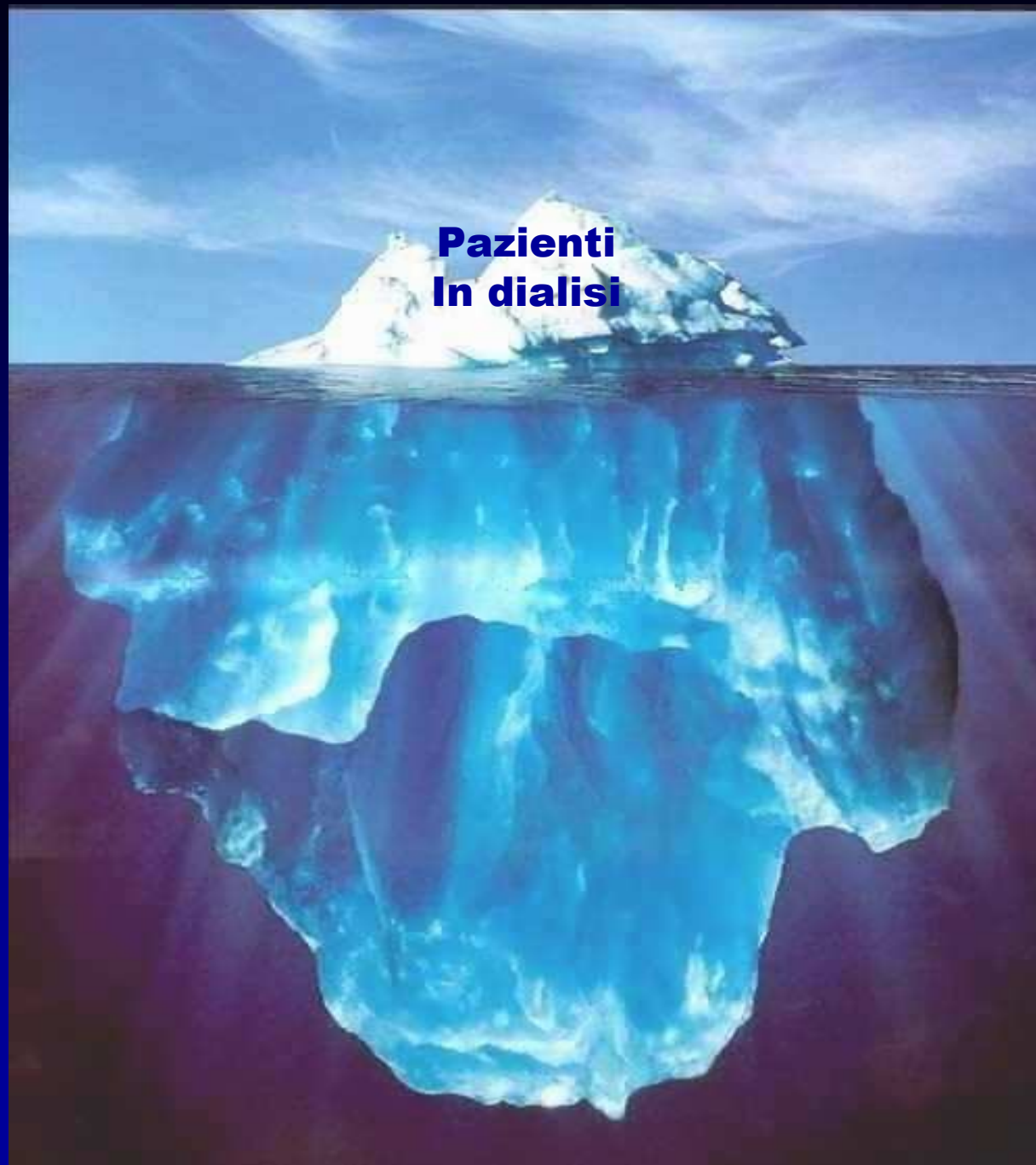
PREVALENZA

RILEVANZA

IMPATTO

Delle Malattie Renali

NUMERO DI PAZIENTI IN DIALISI NEL MONDO
426,000
1,490,000
2,500,000
1990
2000
2010

PAZIENTI IN DIALISI IN ITALIA

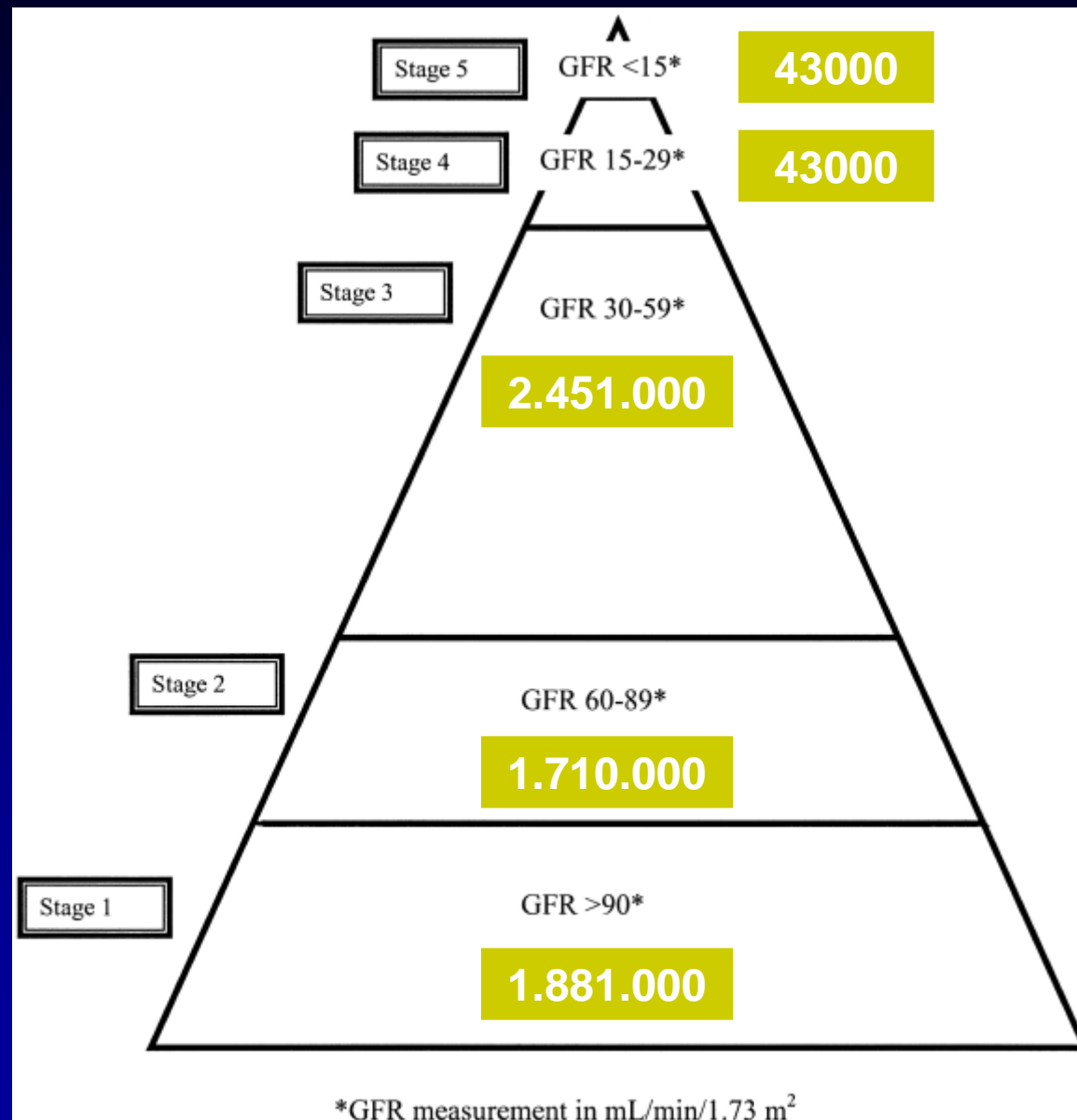
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Pazienti
In dialisi

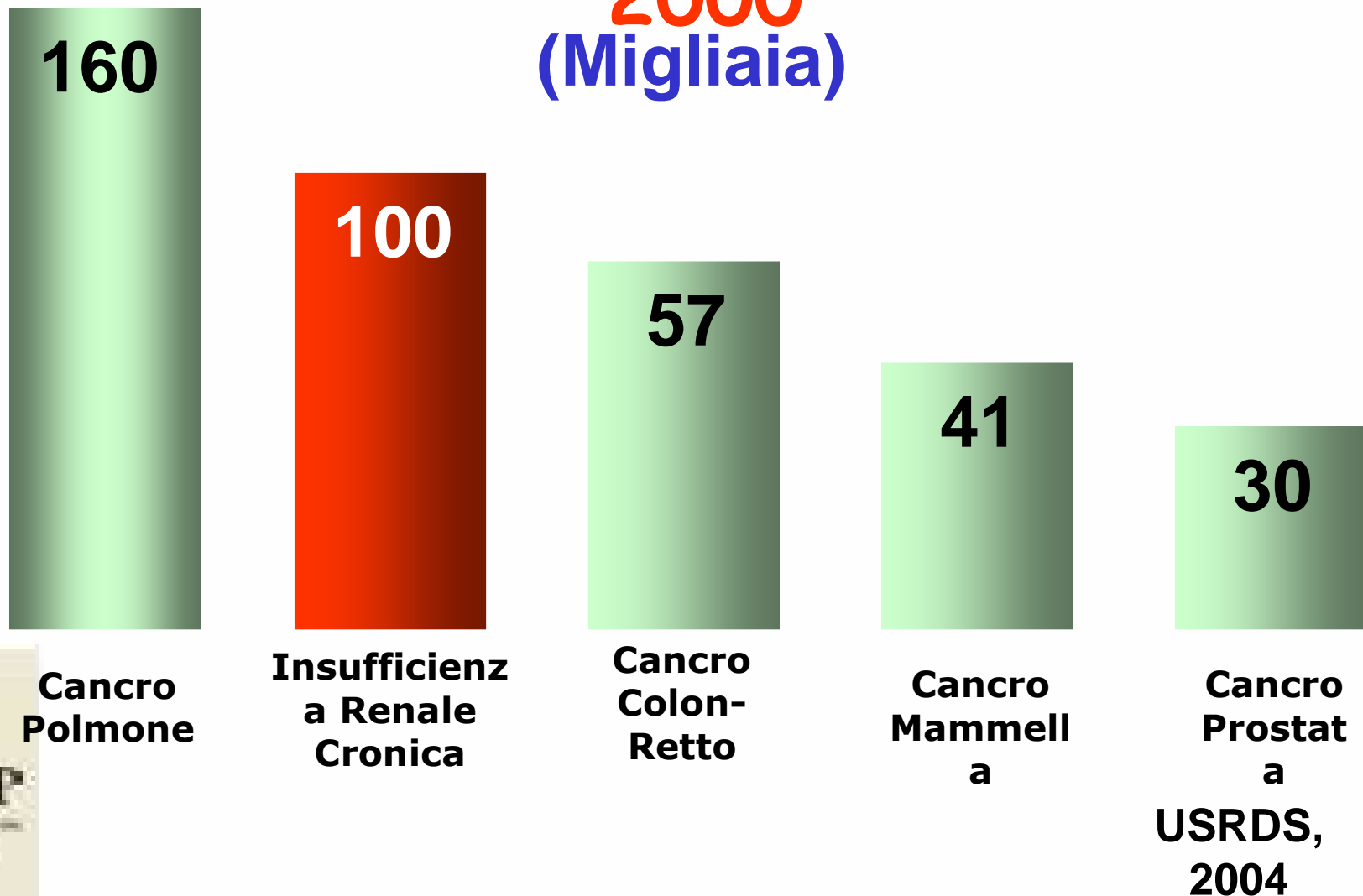
PREVALENCE OF CKD IN THE US GENERAL POPULATION (NHANES III Survey 2003)

CKD Stage	% of population
• Stage 1 (GFR > 90, Alb+)	3.3
• Stage 2 (GFR 60 - 90, Alb+)	3.0
• Stage 3 (GFR 30 - 60)	4.3
• Stage 4 (GFR 15 - 30)	0.2
• Stage 5 (GFR < 15)	0.2
TOTAL	11

Stages 3–5: **4.7%**

ESTRAPOLAZIONE ALL'ITALIA

6.128.000
nefropatici

L'Insufficienza Renale Cronica vs Mortalità per Cancro in USA nel 2000

(Migliaia)

Causa	Migliaia
Cancro Polmone	160
Insufficienza Renale Cronica	100
Cancro Colon-Retto	57
Cancro Mammella	41
Cancro Prostata	30

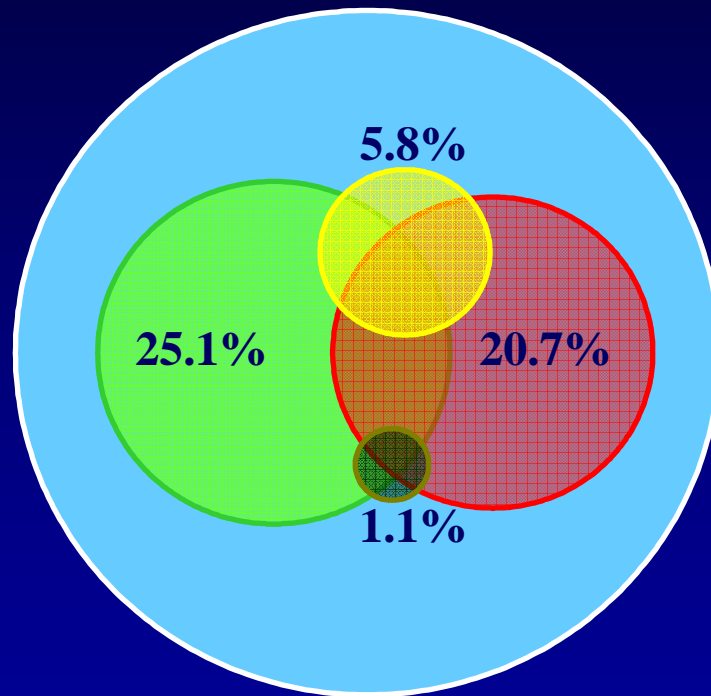
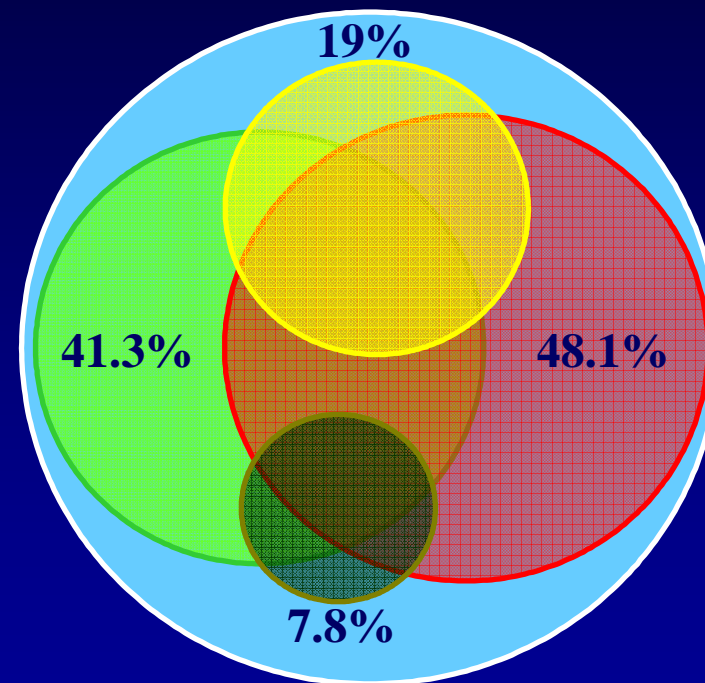
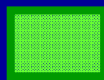
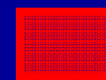
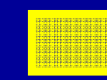
NKDEP

USRDS, 2004

Numbers

5.8%
25.1%
20.7%
1.1%

Costs

19%
41.3%
48.1%
7.8%

Total Medicare
Diabetes
Heartfailure
Dialysis/Tx
CKD

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MALATTIA RENALE CRONICA

PROBLEMI

- CLINICO
- SOCIALE
- ECONOMICO

CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM

AJKD 2002

LE MALATTIE RENALI CRONICHE SONO UNA DELLE PRIORITA' DELL'ERA DELLA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA

Center for Disease Control and Prevention 2007

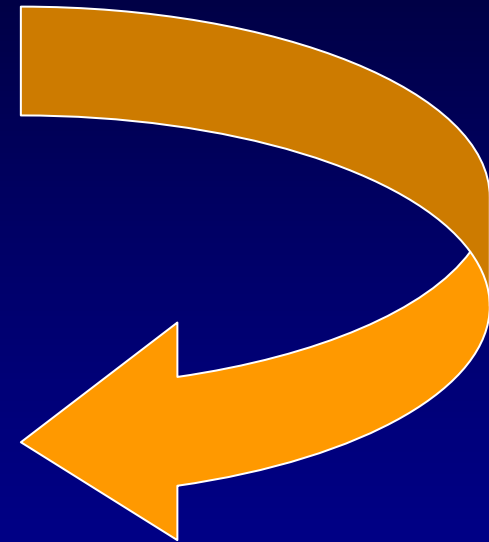
MALATTIE RENALI COME MALATTIE SISTEMICHE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MALATTIE

* SISTEMICHE
* DISMETABOLICHE
* EMATOLOGICHE

→ Malattie renali

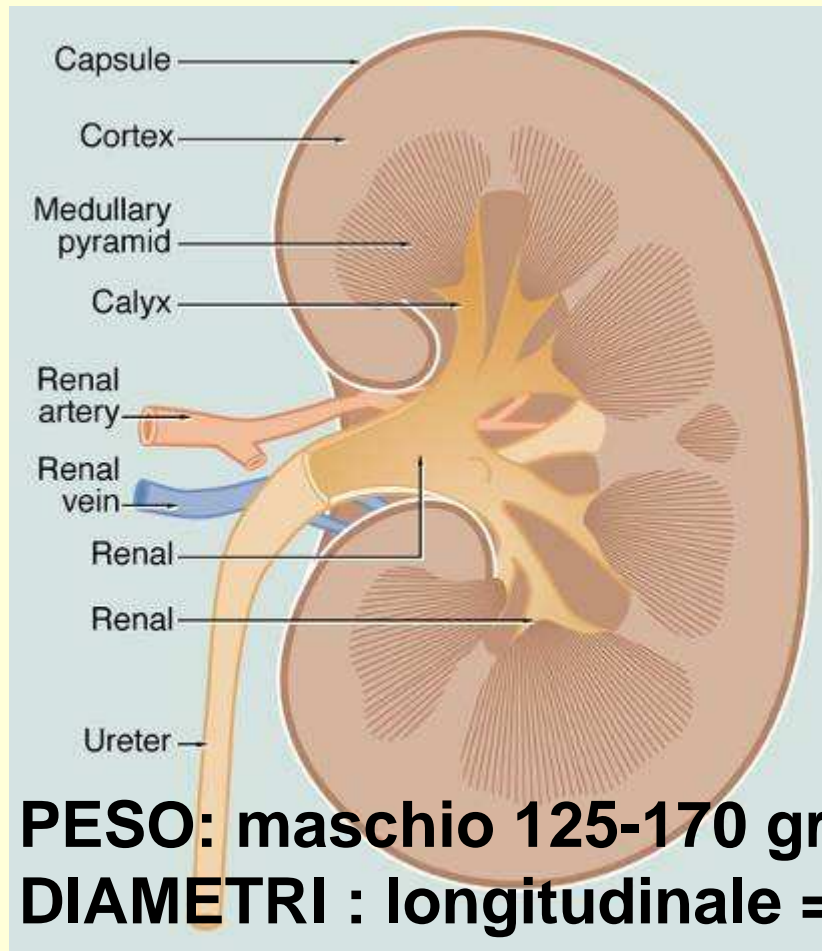
MALATTIE SISTEMICHE DISMETABOLICHE EMATOLOGICHE

Malattie renali

DANNI IN ALTRI ORGANI O APPARATI

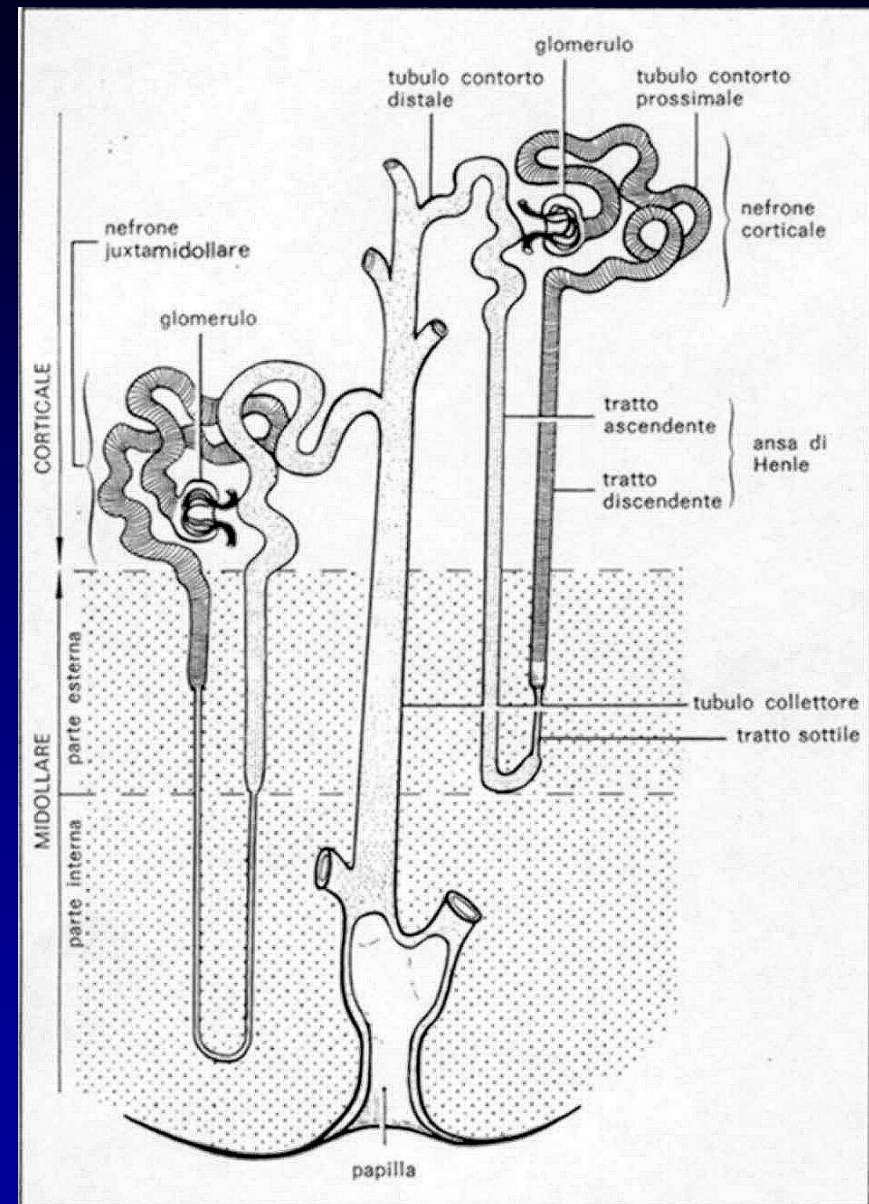
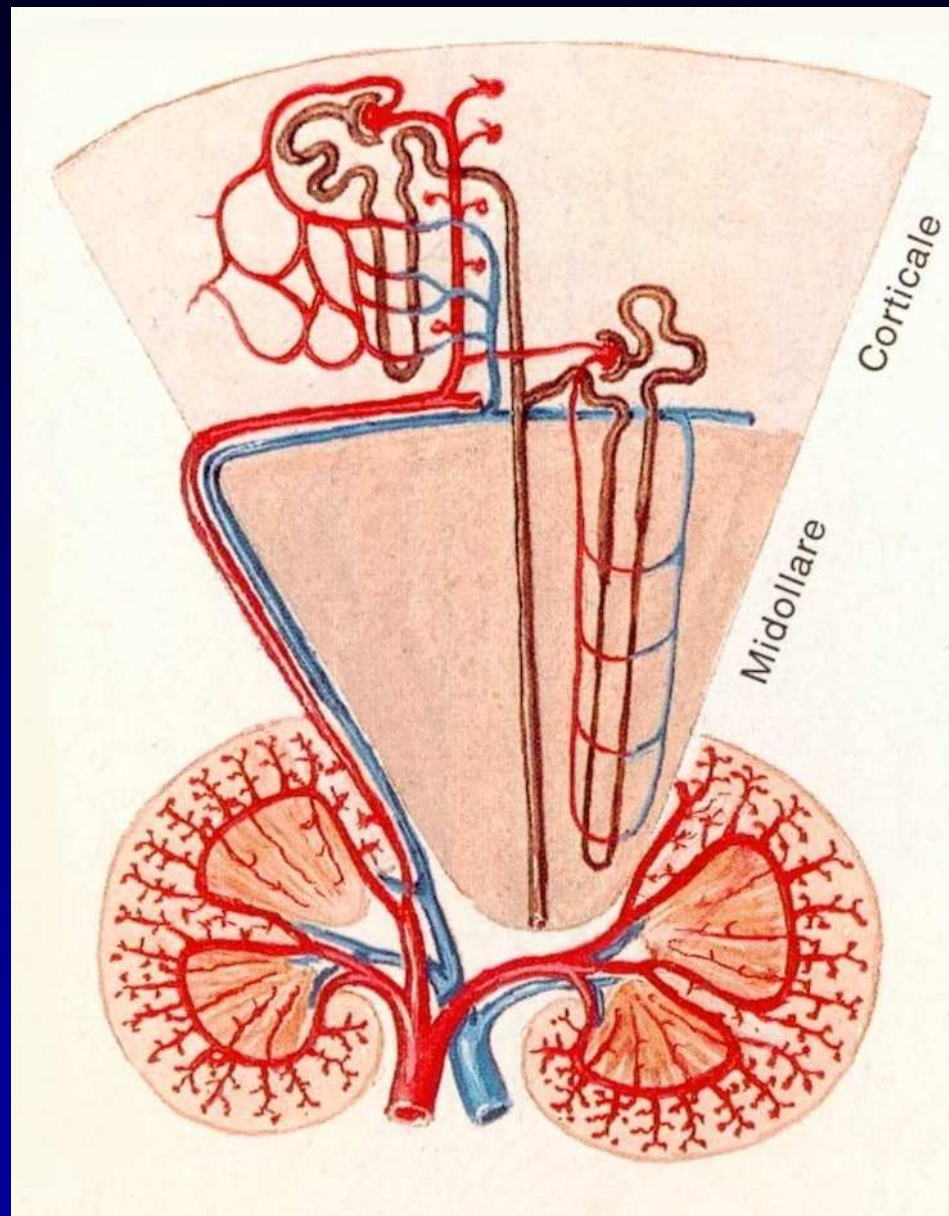
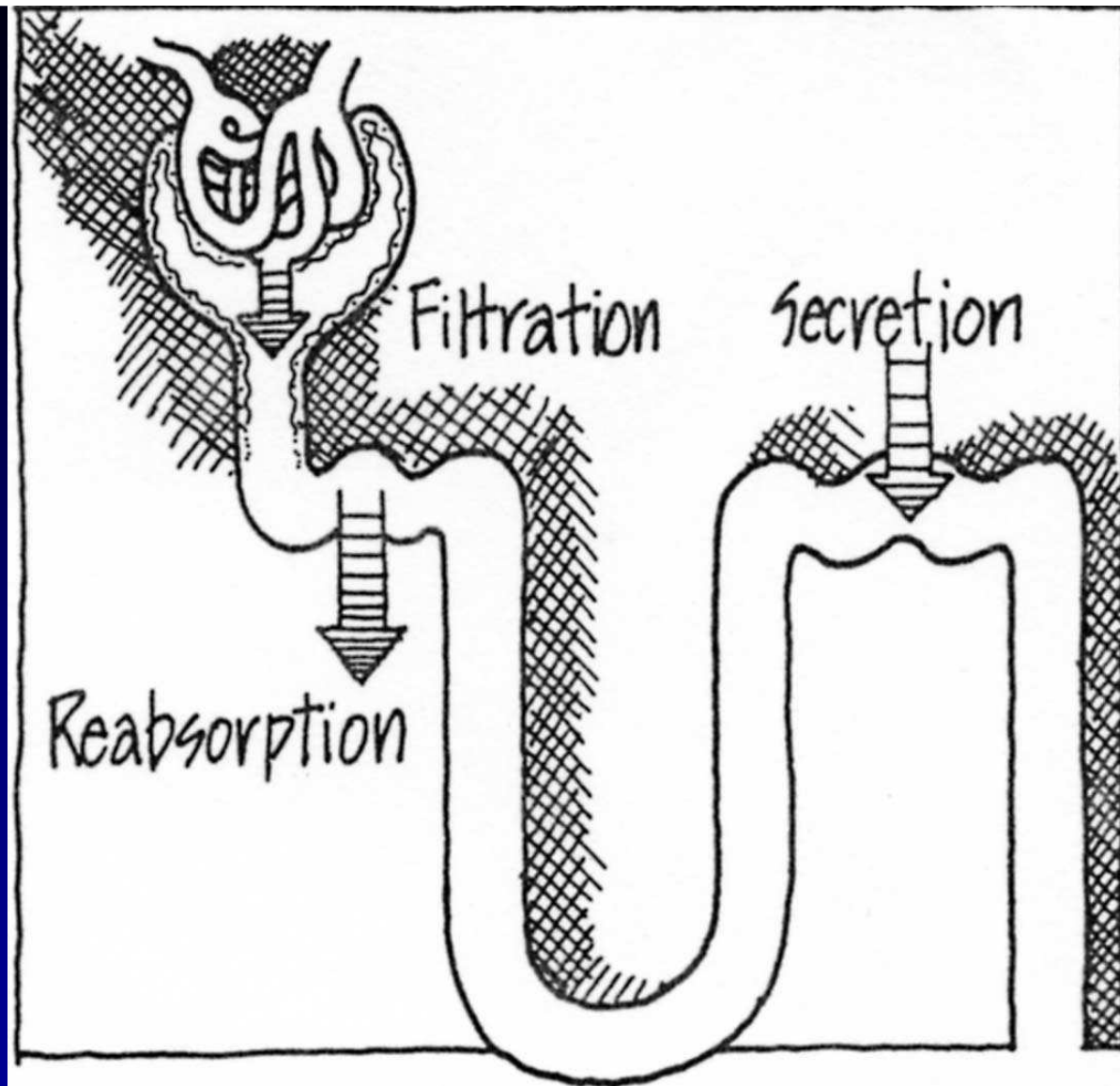
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

- INTRODUZIONE ALLE MALATTIE RENALI

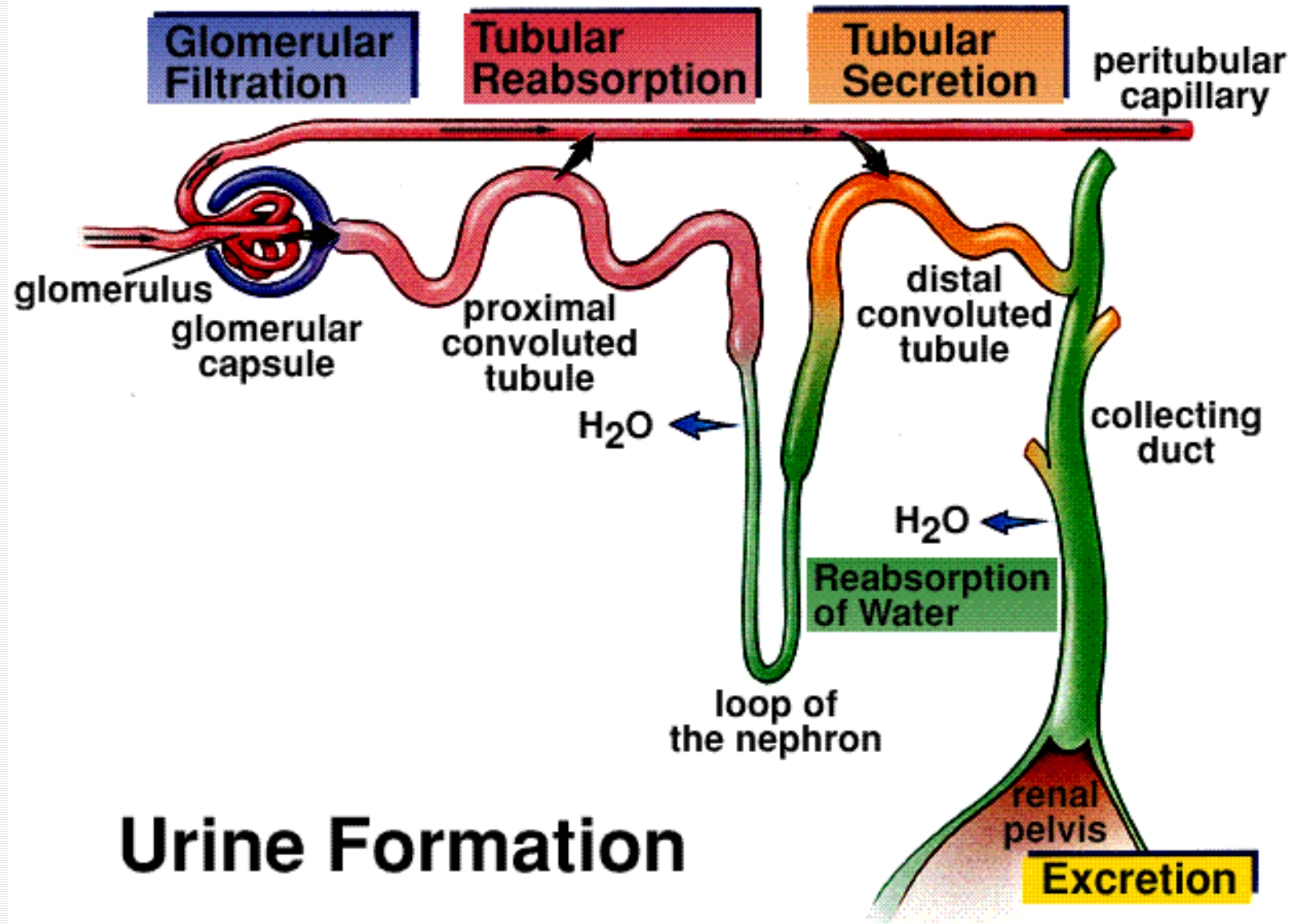
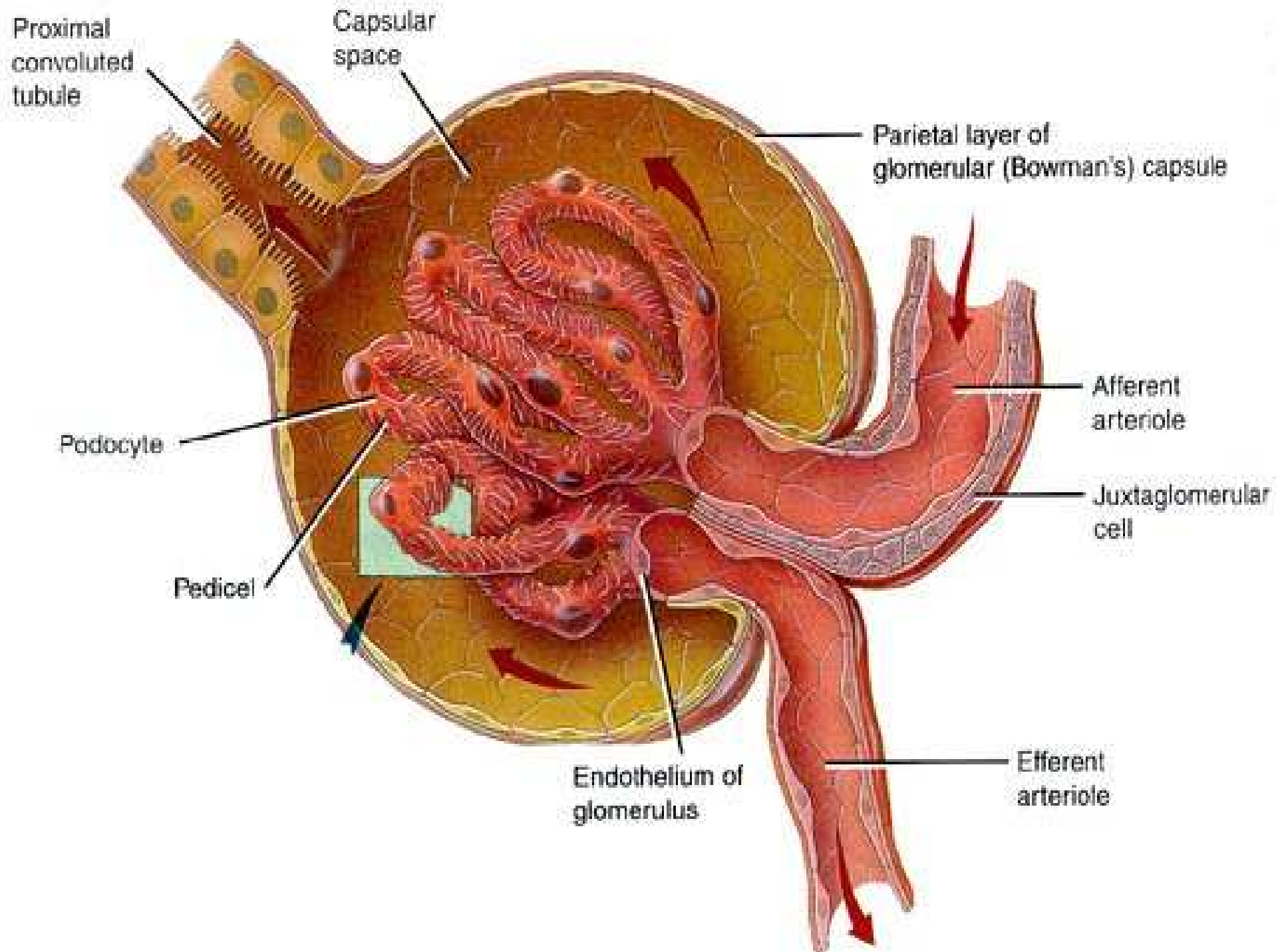
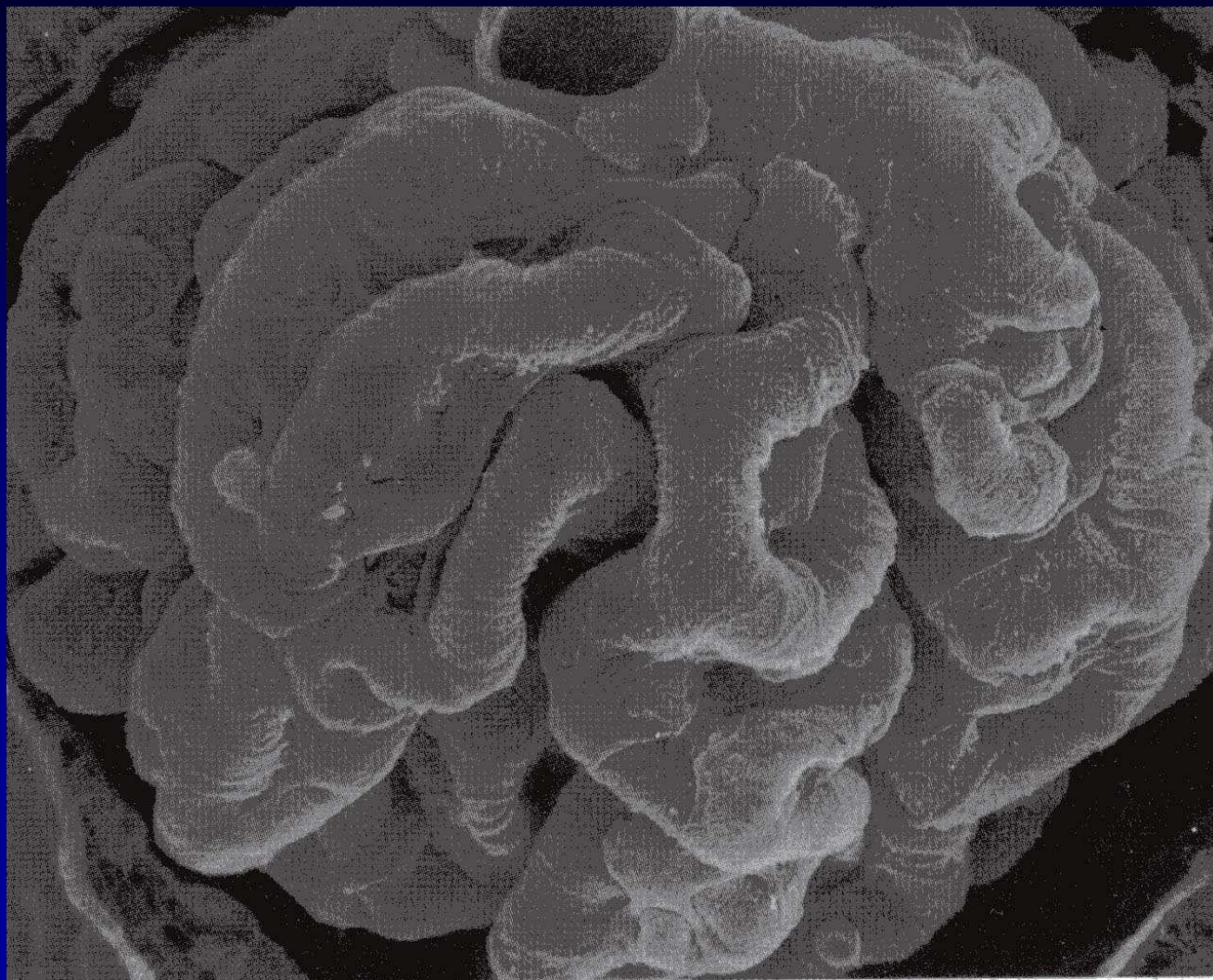
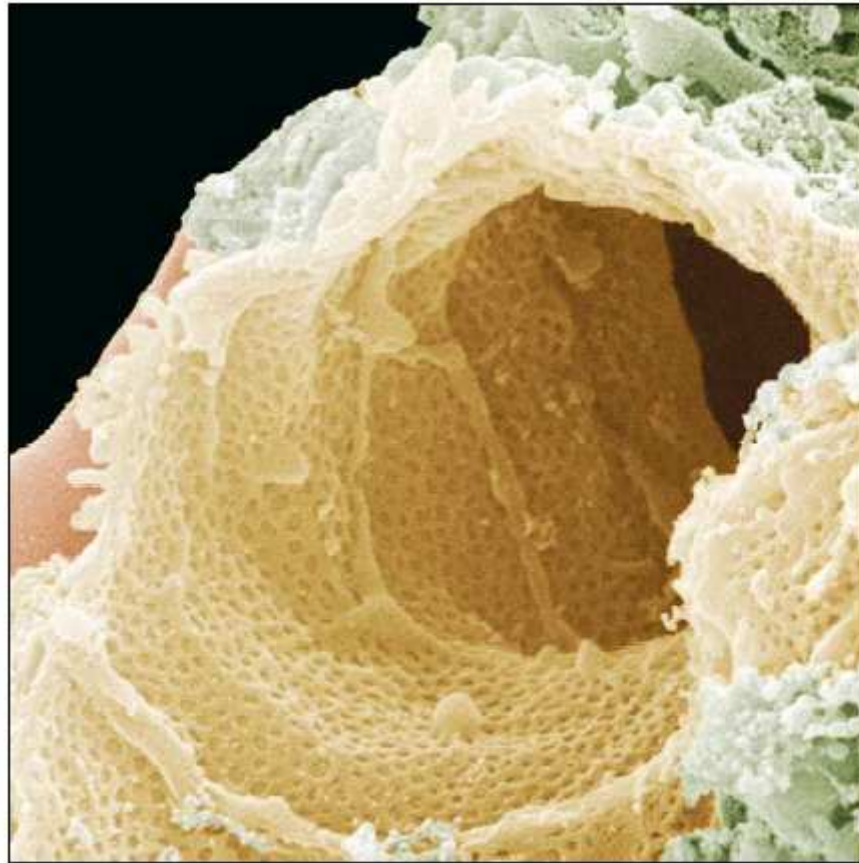
- ELEMENTI DI DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE RENALI

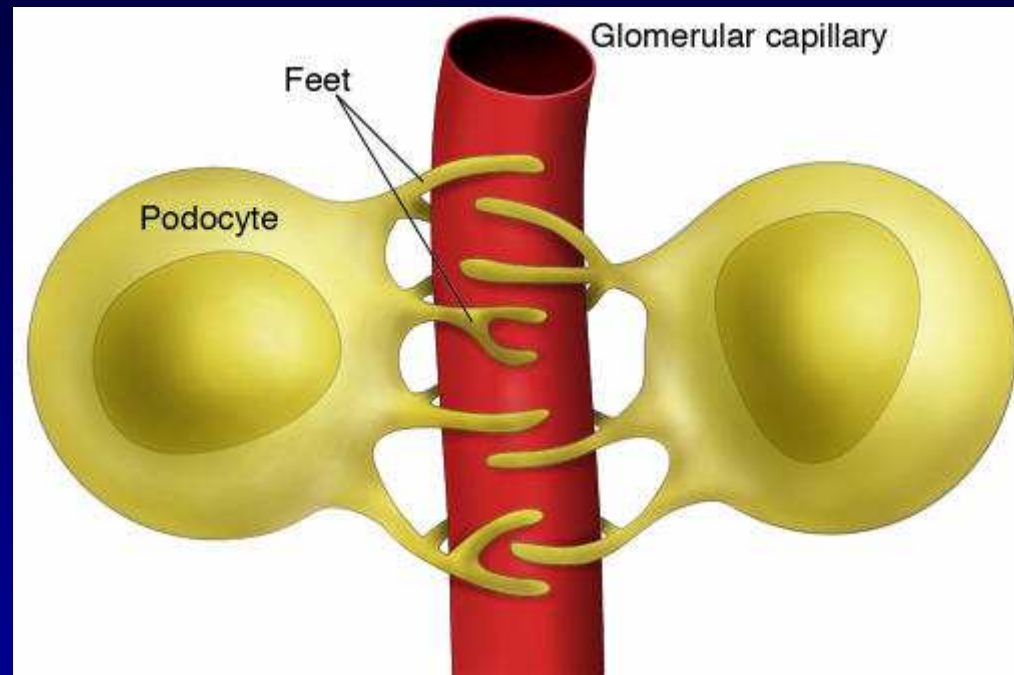
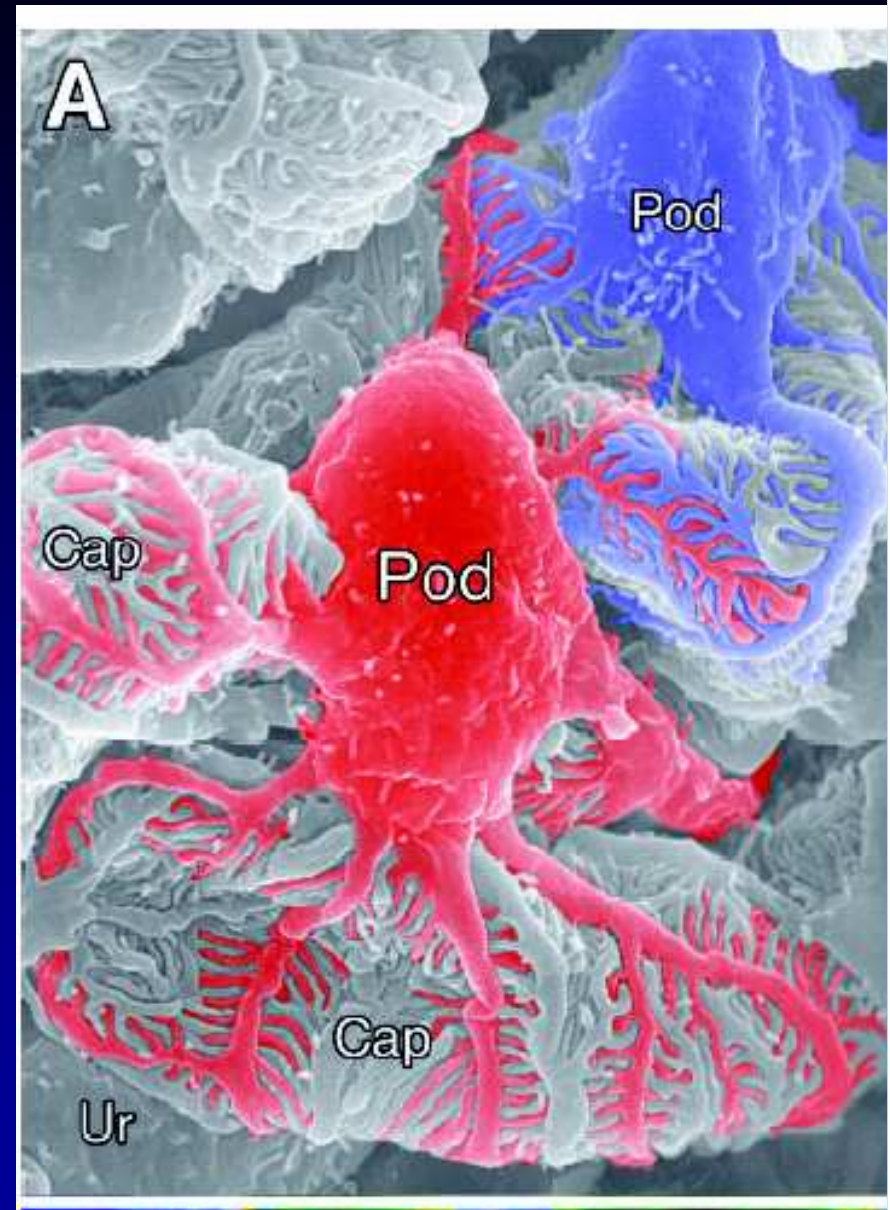
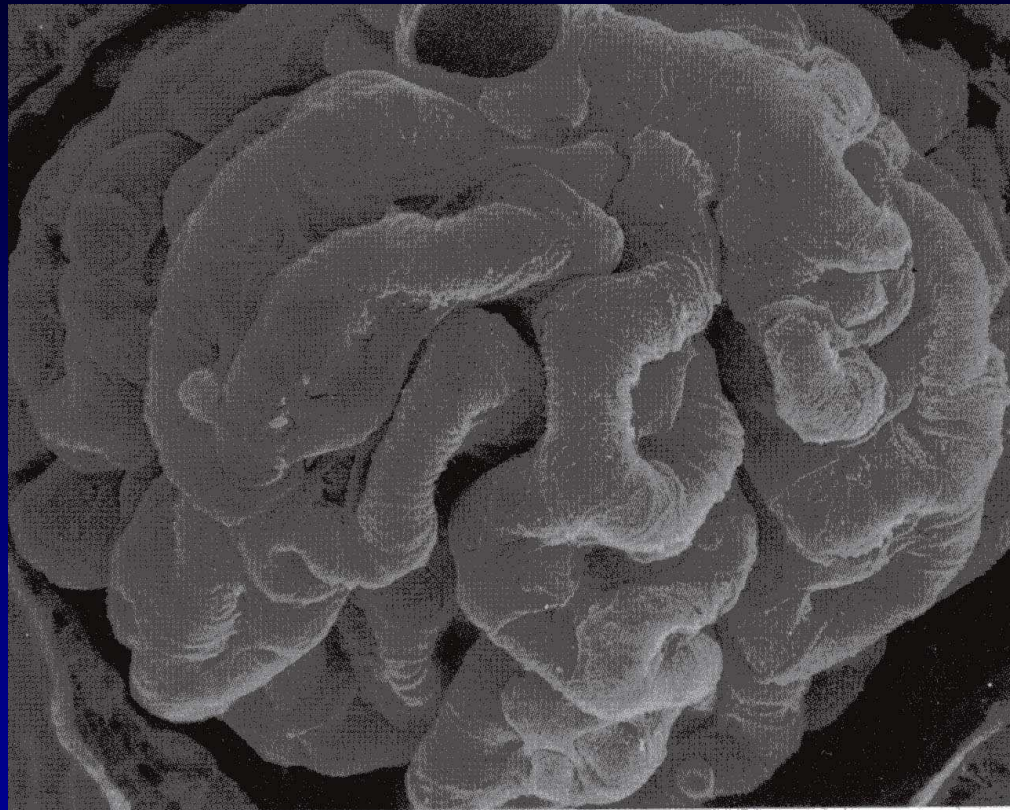
Normal Kidney Structure

PESO: maschio 125-170 gr; femmina 115-150 gr
DIAMETRI : longitudinale = 11-12 cm
trasversale = 5-7 cm
SPESSORE: 2.5-3 cm

Corticale
Midollare

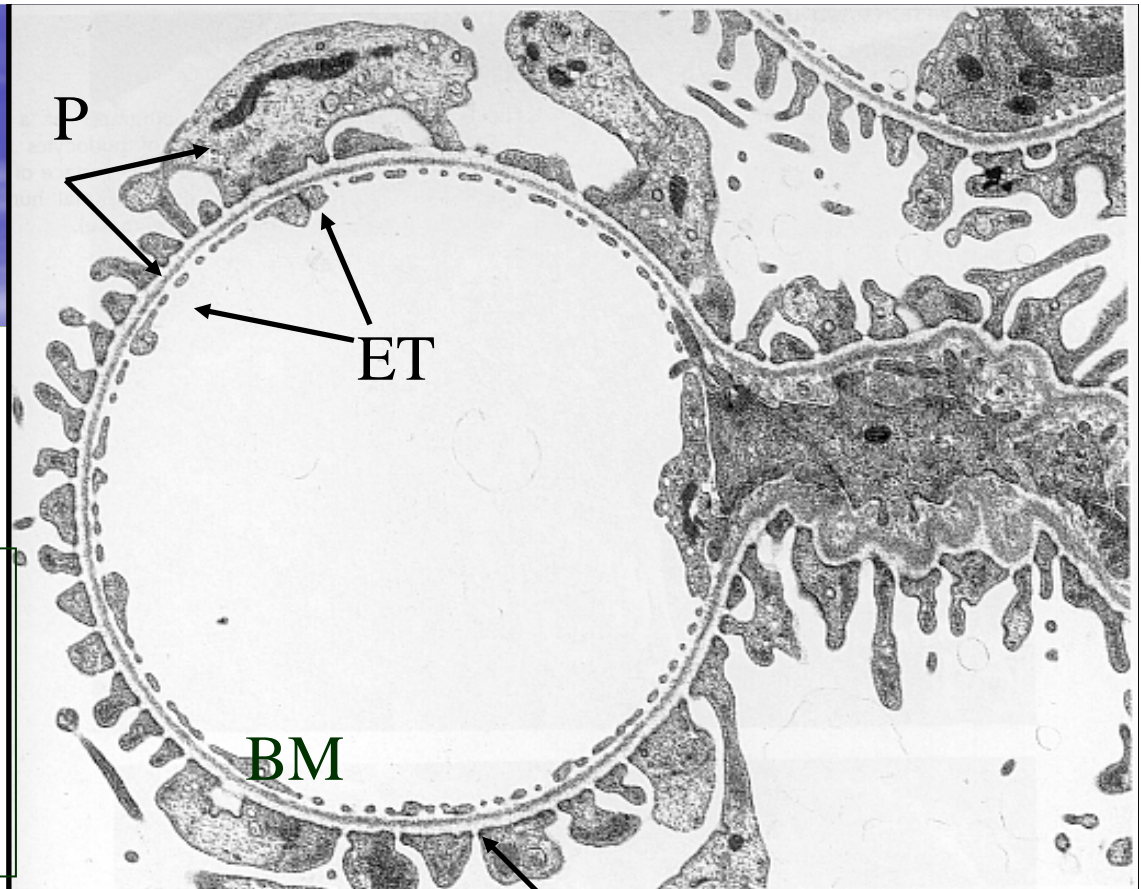
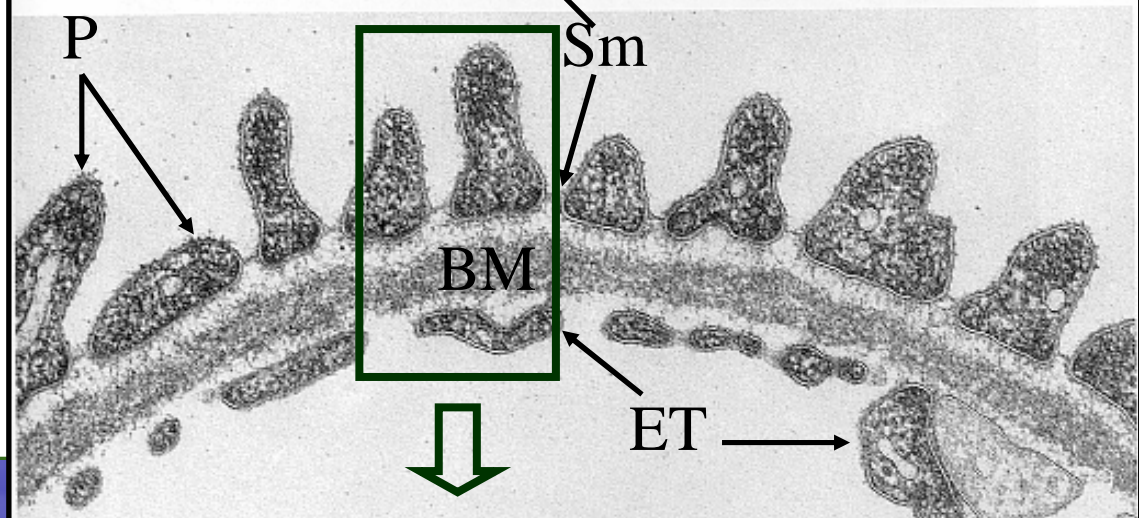
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NEFRONE: unità anatomo funzionale (glomerulo, t.prossimale, ansa di Henle, t. distale, collettore)

Ogni rene contiene da 800.000 a 1.200.000 nefroni

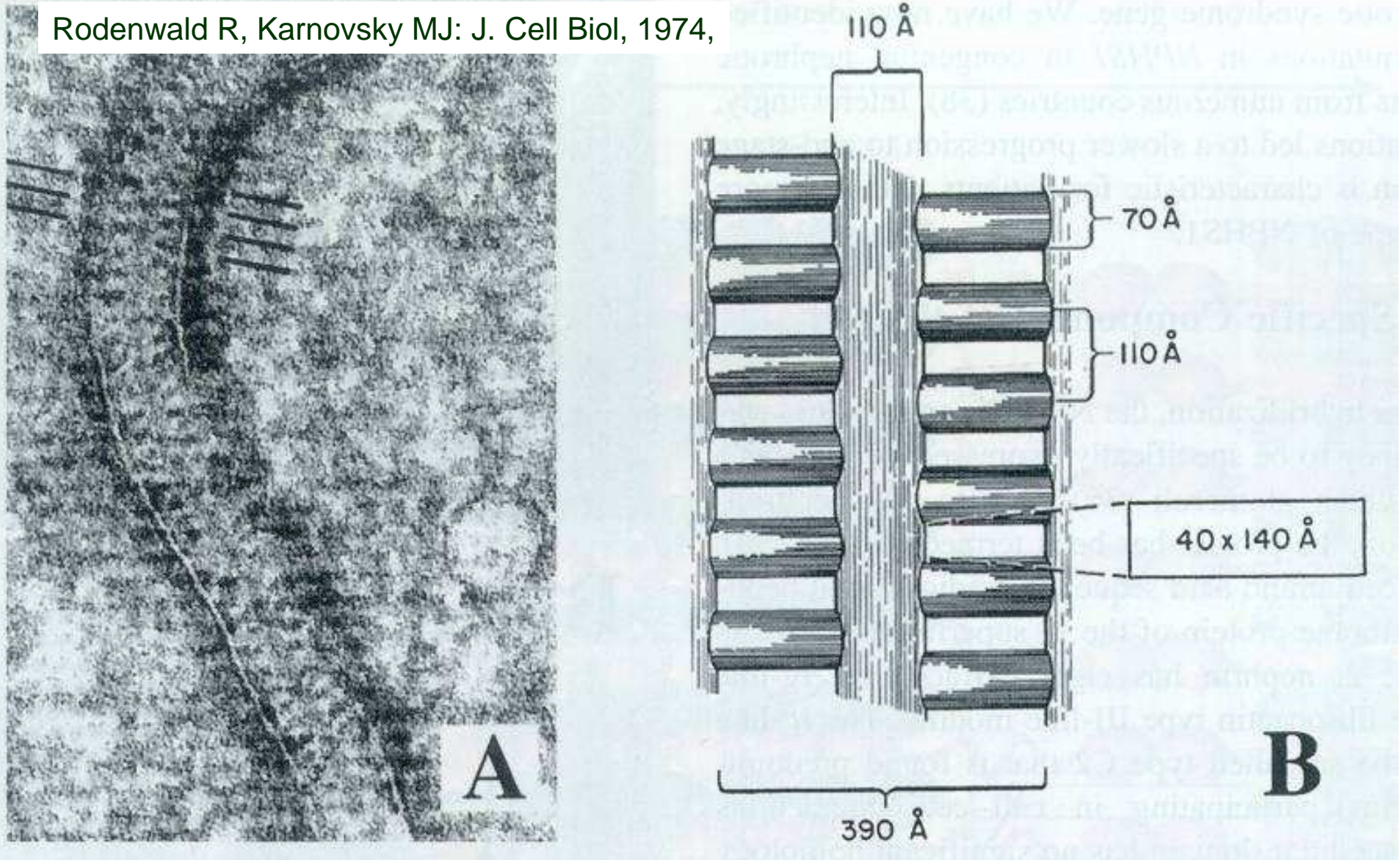
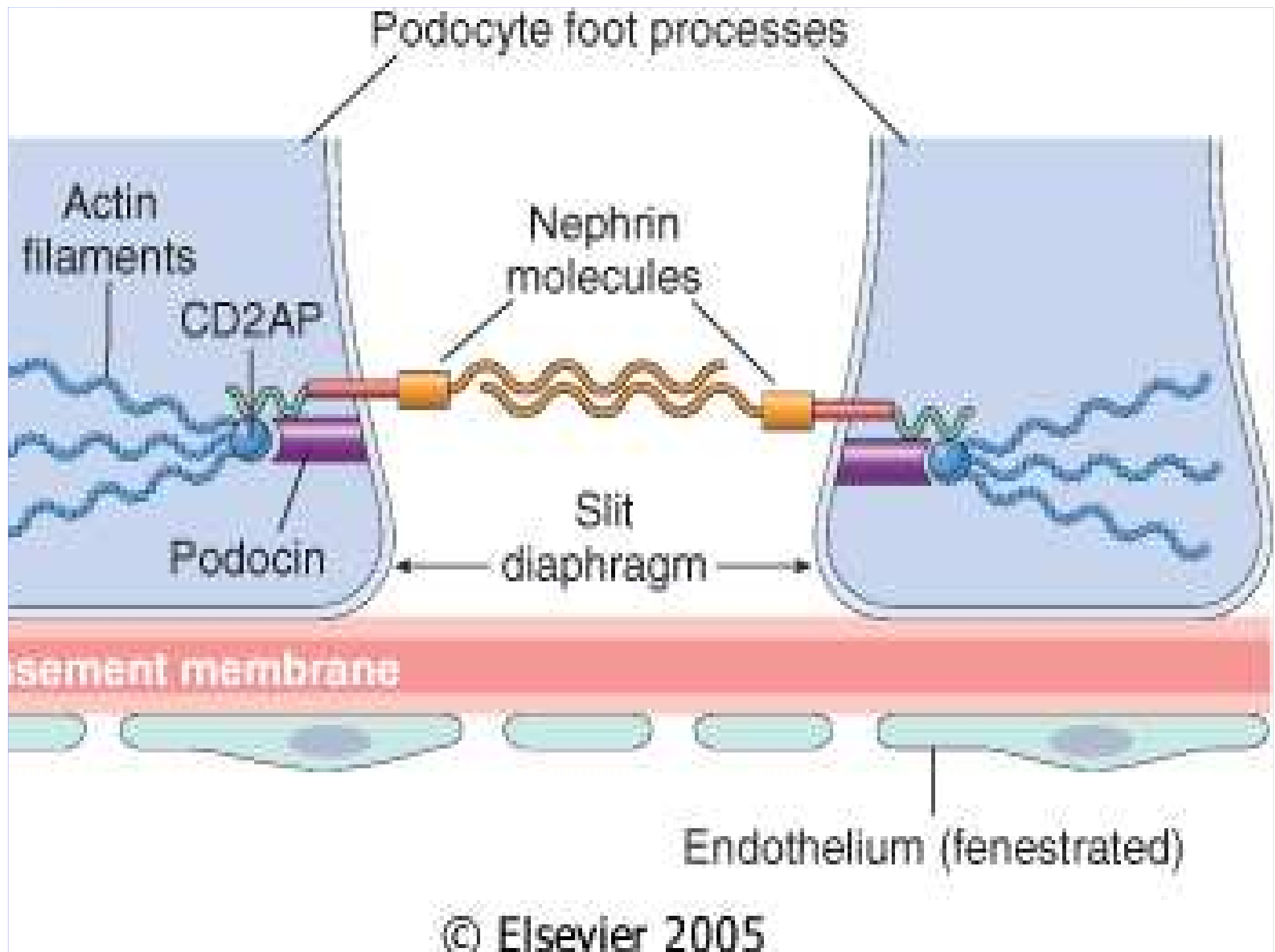
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Proximal convoluted tubule
Capsular space
Parietal layer of glomerular (Bowman's) capsule
Afferent arteriole
Juxtaglomerular cell
Podocyte
Pedicel
Endothelium of glomerulus
Efferent arteriole

Scanning electron micrograph of kidney capillary

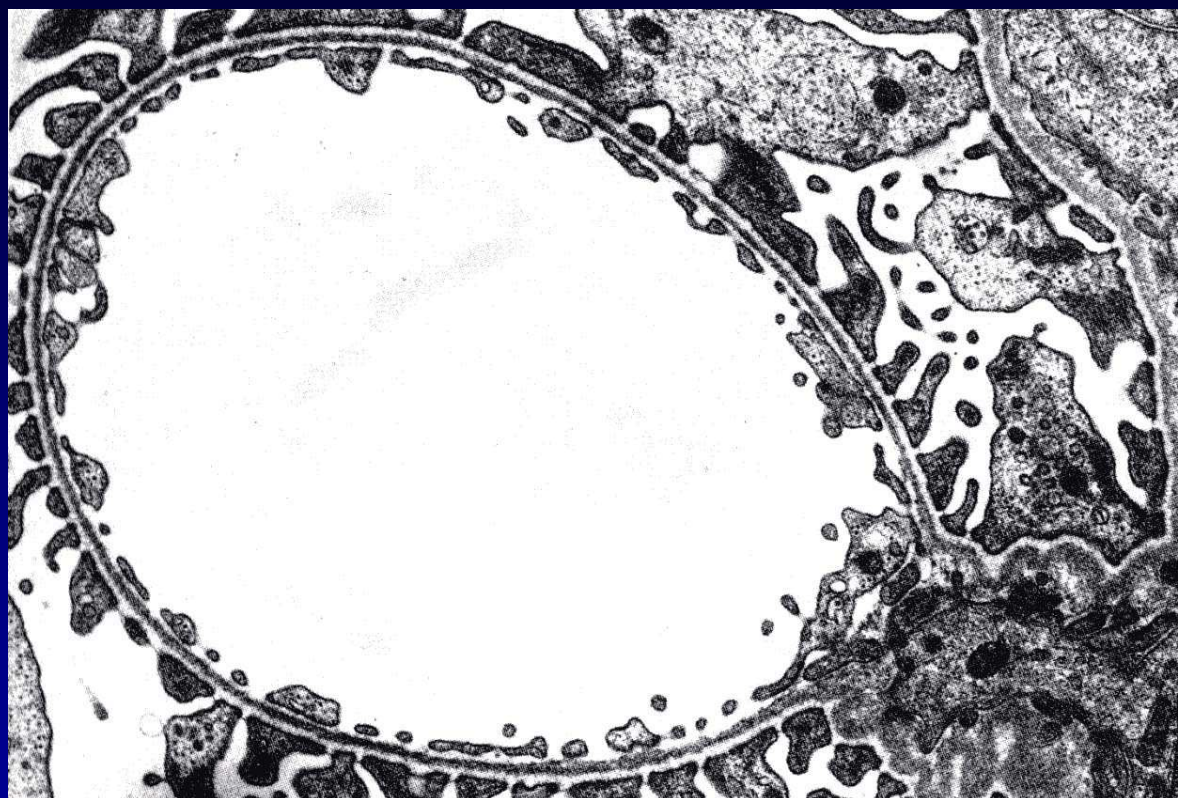
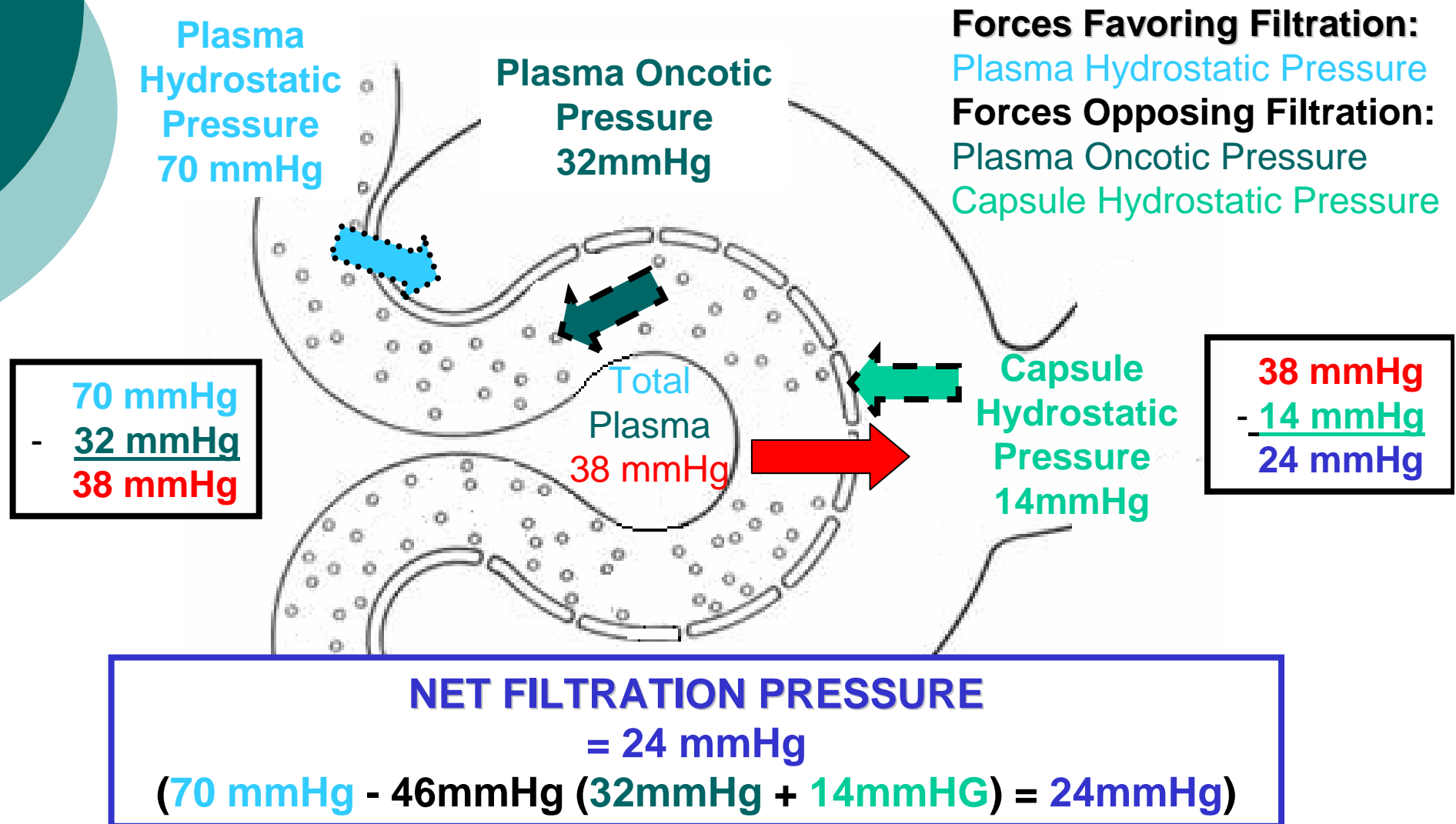
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Structure of the filtration barrier *

Podocyte	P
Basement membrane	BM
endothelium	ET
Slit membrane	Sm

Slit membrane

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Zipper-like morphologic structure of the podocyte slit diaphragm

Rodenwald R, Karnovsky MJ: J. Cell Biol, 1974,

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Podocyte foot processes
Actin filaments
CD2AP
Nephrin molecules
Podocin
Slit diaphragm
sement membrane
Endothelium (fenestrated)
© Elsevier 2005

Glomerular Filtration

RENE

FUNZIONE
EMUNTORIA

FUNZIONE
OMEOSTATICA

FUNZIONE
ENDOCRINA

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

FUNZIONE ENDOCRINA

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

MANTENIMENTO VOLUME

MANTENIMENTO PRESSIONE ARTERIOSA

MANTENIMENTO CONCENTRAZIONE ELETTROLITICA

MANTENIMENTO EQUILIBRIO ACIDO-BASE (pH)

FUNZIONE ENDOCRINA

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

MANTENIMENTO VOLUME

MANTENIMENTO PRESSIONE ARTERIOSA

MANTENIMENTO CONCENTRAZIONE ELETTROLITICA

MANTENIMENTO EQUILIBRIO ACIDO-BASE (pH)

FUNZIONE ENDOCRINA

PRODUZIONE DI ORMONI

- RENINA
- ERITROPOIETINA
- VITAMINA D
- PROSTAGLANDINE

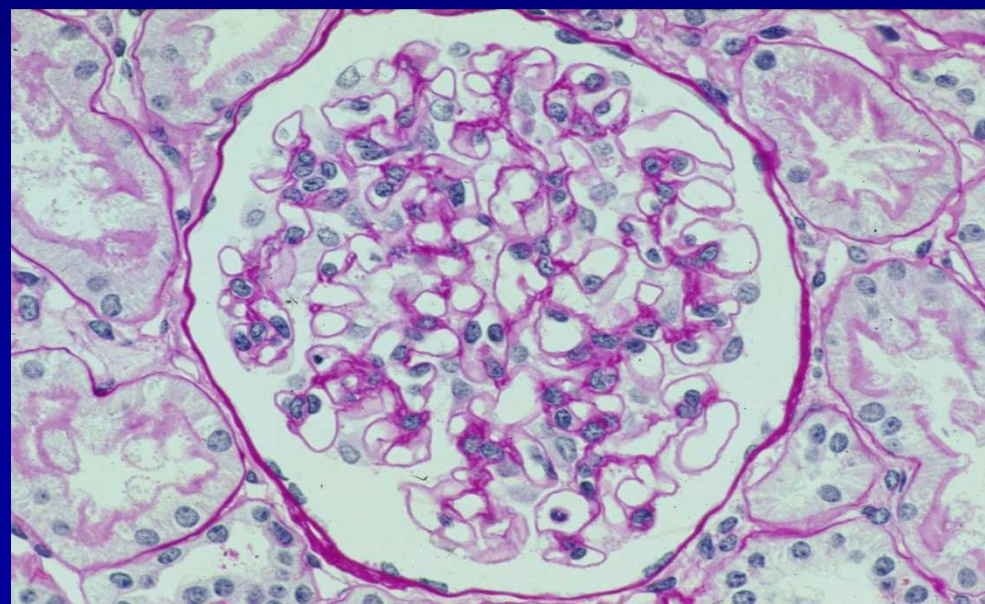
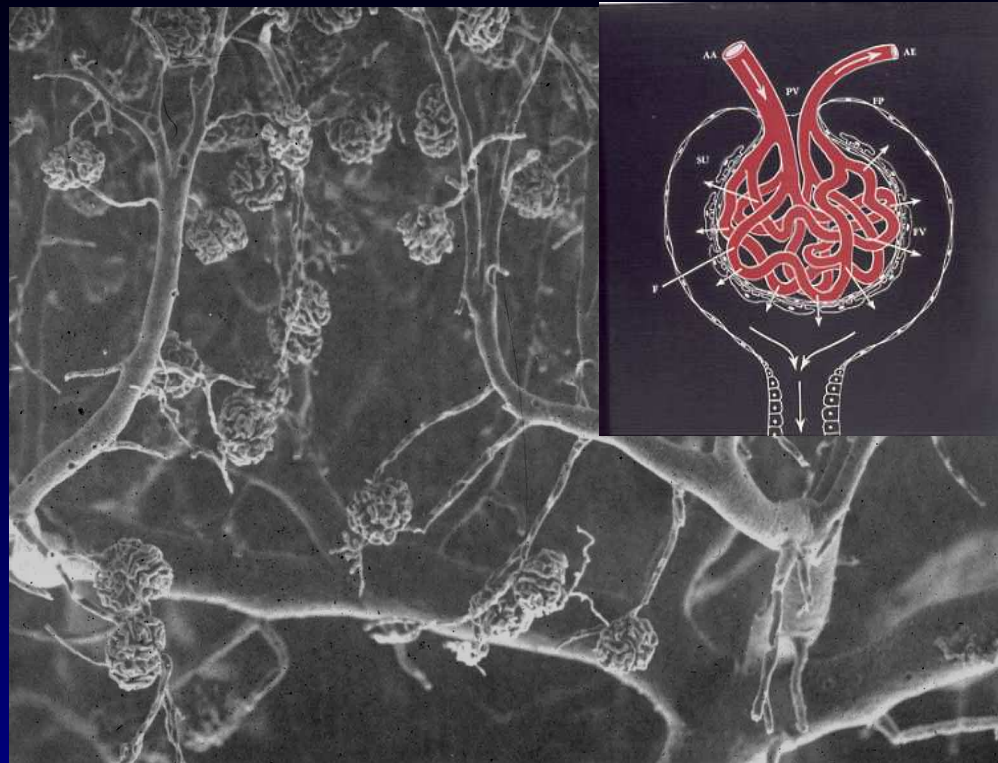
NOXA
PATOGENA

↓

VASI

GLOMERULI

TUBULI

INTERSTIZIO

N. VASCOLARI

N. GLOMERULARI

N. TUBULO-INTERSTIZIALI

- N. IMMUNOLOGICHE
- N. DISMETABOLICHE
- N. INFETTIVE
- N. TOSSICO-ISCHEMICHE
- N. EREDITARIE
- N. MALFORMATIVE
- N. OSTRUTTIVE

VI E' UNA MALATTIA RENALE ?

COME FUNZIONANO I RENI ?

The Symptoms of Renal Disease

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MODI DI ESORDIO DELLE MALATTIE RENALI

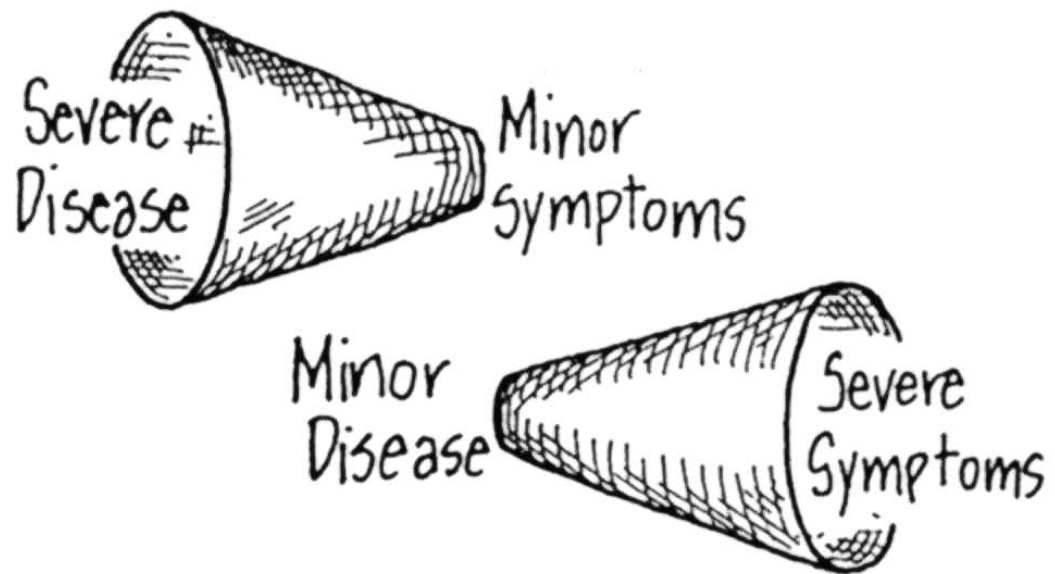
Forme sintomatiche

Forme asintomatiche

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MODI DI ESORDIO DELLE MALATTIE RENALI

Forme sintomatiche

- ALTERAZIONI DELLA QUANTITA' DELLE URINE
  (oligoanuria;poliuria)
- ALTERAZIONI DEL COLORE E ASPETTO DELLE URINE
  (urine rosse,urine scure,urine torbide etc)
- DOLORE
  (colica,dolore lombare,…)
- DISTURBI MINZIONALI
- EDEMI

Forme asintomatiche

MODI DI ESORDIO DELLE MALATTIE RENALI

Forme sintomatiche

Forme asintomatiche

- IL PAZIENTE NON HA ALCUN SEGNO O SINTOMO DI MALATTIA(sta bene)
- La malattia si manifesta con :
- A) alterazioni ematochimiche svelabili solo con esami di laboratorio
- B) anomalie urinarie svelabili solo con l'esame delle urine

SINDROMI

- **SINDROME NEFROSICA**
- **SINDROME NEFRITICA**
- **INSUFFICIENZA RENALE A RAPIDA EVOLUZIONE**
- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**
- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**
- **EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE**
- **ANOMALIE URINARIE ISOLATE(Ematuria microscopica e/o proteinuria <3.5 gr/die)**

SINDROMI

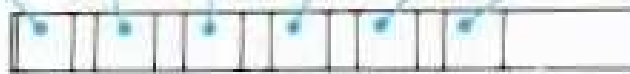
- **SINDROME NEFROSICA** (edema, proteinuria>3.5g/die, ipodisprotidemia, dislipidemia)
- **SINDROME NEFRITICA** (oliguria, edema, ematuria, ipertensione, riduzione del filtrato glomerulare)
- **INSUFFICIENZA RENALE A RAPIDA EVOLUZIONE**
- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**
- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**
- **EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE**
- **ANOMALIE URINARIE ISOLATE(Ematuria microscopica e/o proteinuria <3.5 gr/die)**

DIAGNOSTICA MALATTIE RENALI

- Anamnesi
- Esami per valutare se vi è una malattia renale
- Esami per indagarne la causa e la gravità

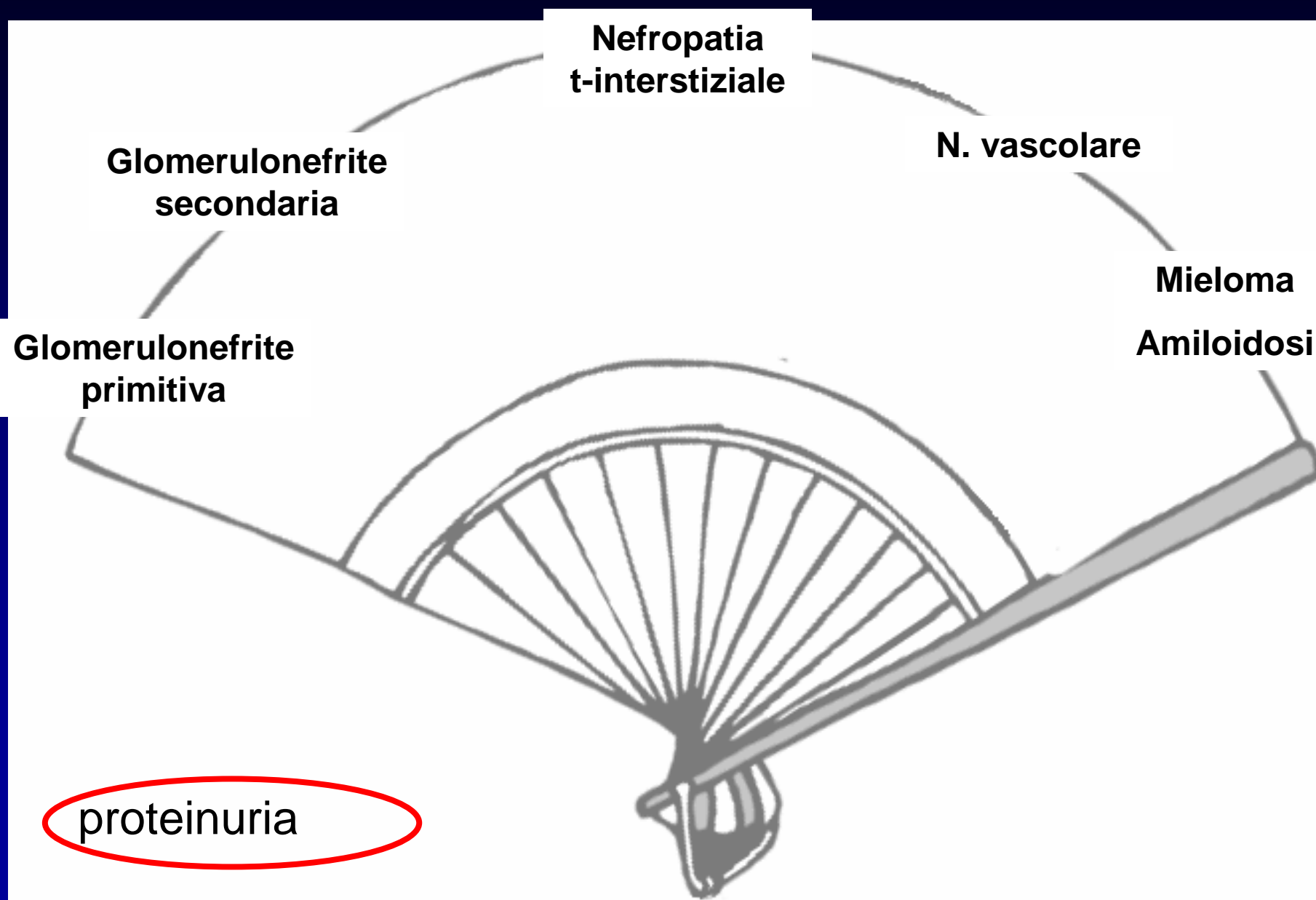
ESAMI PER VALUTARE SE VI E' UNA MALATTIA RENALE (1° screening)

- ESAME URINE (con sedimento)
- CREATININEMIA
- CLEARANCE DELLA CREATININA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

ESAME DELLE URINE

	V.N.
• Peso specifico	1005 - 1030
• Proteine	< 20 mg/L
• Emoglobina	assente
• Glucosio	assente
• Sedimento	< 5 G.B. x campo < 5 G.R. x campo alcune cellule epiteliali alcuni cristalli

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PROTEINURIA ALL'ESAME URINE STANDARD

VALUTAZIONE QUANTITATIVA

(dosaggio su urine 24 ore)

VALUTAZIONE QUALITATIVA

(elettroforesi urine)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

ANALISI QUALITATIVA DELLE PROTEINE URINARIE

(elettroforesi urine)

PROTEINURIA GLOMERULARE → Albuminuria, transferrina, immunoglobuline

PROTEINURIA TUBULARE → Proteine a basso peso molecolare (β_2 micro etc)

PROTEINURIA "DA SOVRACCARICO" → Catene leggere libere di immunoglobuline prodotte in eccesso

PROTEINURIA

1) ***P. GLOMERULARE:*** si ha nelle malattie glomerulari ed è dovuta ad alterata permeabilità del glomerulo alle proteine (albumina, globuline)

PROTEINURIA

1) ***P. GLOMERULARE:*** si ha nelle malattie glomerulari ed è dovuta ad alterata permeabilità del glomerulo alle proteine (albumina, globuline)

2) ***P. TUBULARE:*** si ha nelle malattie tubulo-interstiziali ed è causata da ridotto riassorbimento da parte dei tubuli di proteine a basso peso molecolare che sono liberamente filtrate dai glomeruli (es. beta-2-microglob.; alfa-1-microglob.)

PROTEINURIA

1) ***P. GLOMERULARE:*** si ha nelle malattie glomerulari ed è dovuta ad alterata permeabilità del glomerulo alle proteine (albumina, globuline)

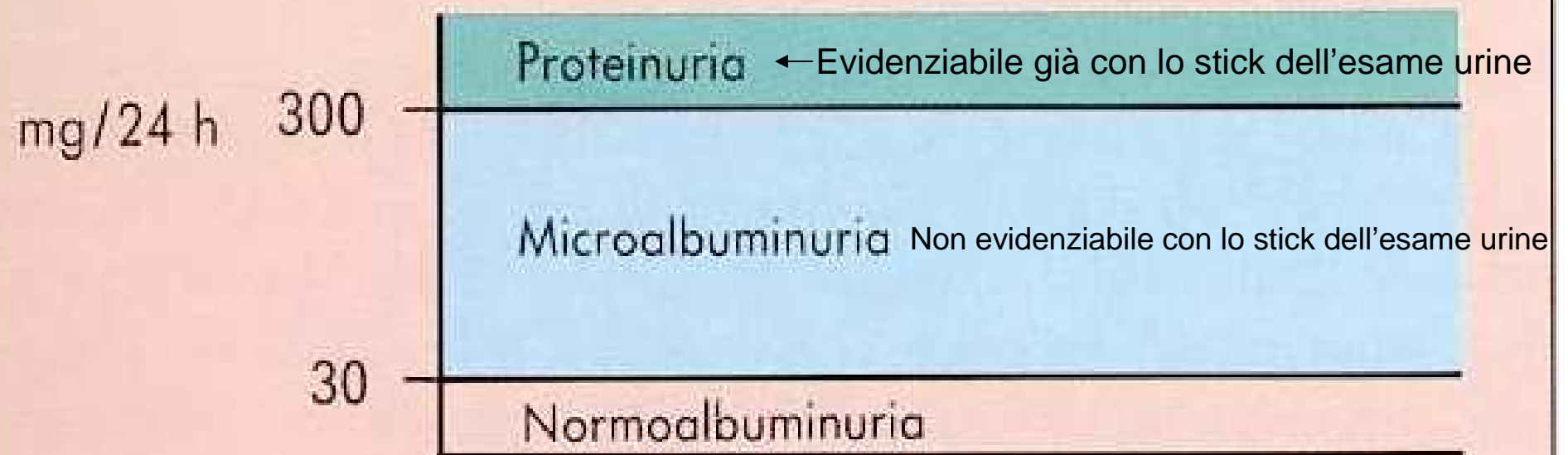
2) ***P. TUBULARE:*** si ha nelle malattie tubulo-interstiziali ed è causata da ridotto riassorbimento da parte dei tubuli di proteine a basso peso molecolare che sono liberamente filtrate dai glomeruli (es. beta-2-microglob.; alfa-1-microglob.)

3) ***P. “DA SOVRACCARICO”:*** per aumentata produzione di una proteina anomala a basso peso molecolare che filtra liberamente il glomerulo (Bence Jones)

CREATININEMIA: prodotto metabolico della creatina muscolare. La sua produzione è proporzionale alle masse muscolari ed è costante. Ha un piccolo peso molecolare ed è liberamente filtrata dai glomeruli.

VALORI NORMALI: Maschio 0.80 - 1.1 mg/dl
Femmina 0.70 - 1 mg/dl

Microalbuminuria e proteinuria
Proteinuria
Evidenziabile già con lo stick dell'esame urine
mg/24 h
300

Microalbuminuria e proteinuria
mg/24 h
300
30
Proteinuria
Evidenziabile già con lo stick dell'esame urine
Microalbuminuria
Non evidenziabile con lo stick dell'esame urine
Normoalbuminuria

MICROALBUMINURIA

- Dosaggio della albumina nelle urine
- Valori superiori a 30 mg/die (o 20 μg/min) sono patologici
- Utilizzata per valutare stadi iniziali di nefropatia (soprattutto nel paziente diabetico o iperteso)

MICROALBUMINURIA
è anche :

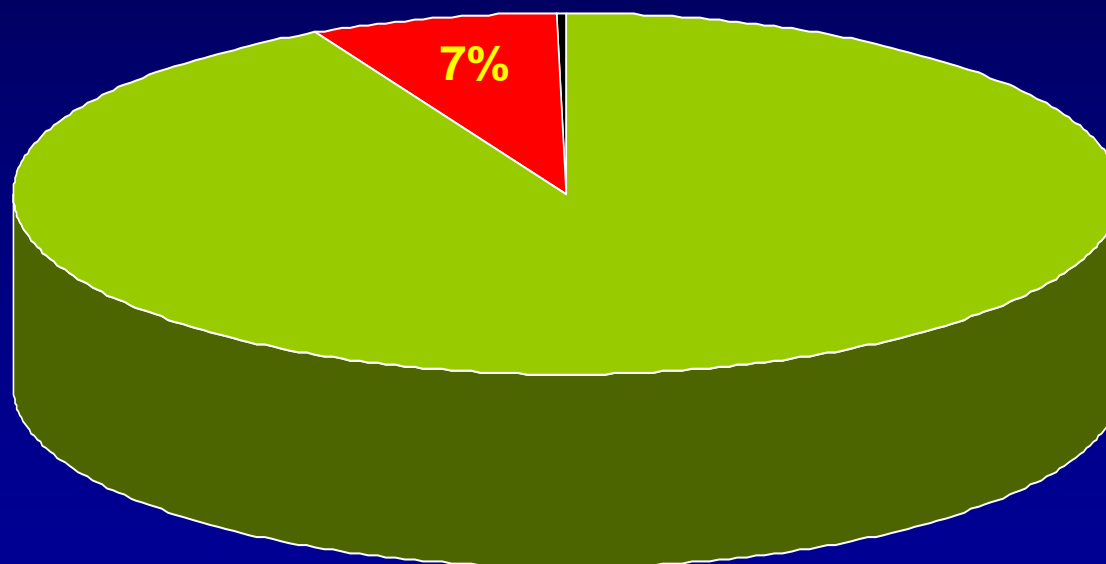
- Espressione di “disfunzione” endoteliale
- Marker prognostico per malattie vascolari

Albuminuria a frequent phenomenon

- Microalbuminuria is found frequently:
  - 6.3% in the USA general population (NHANES)
  - 7% in general population (PREVEND)
  - 20% in hypertensive population
  - up to 40% in diabetes

Albuminuria (UAC) Prevalences in the General Population

microalbuminuria

20-200 mg/l

n=40,856

normal

Hillege HL et al. J Int Med 2001

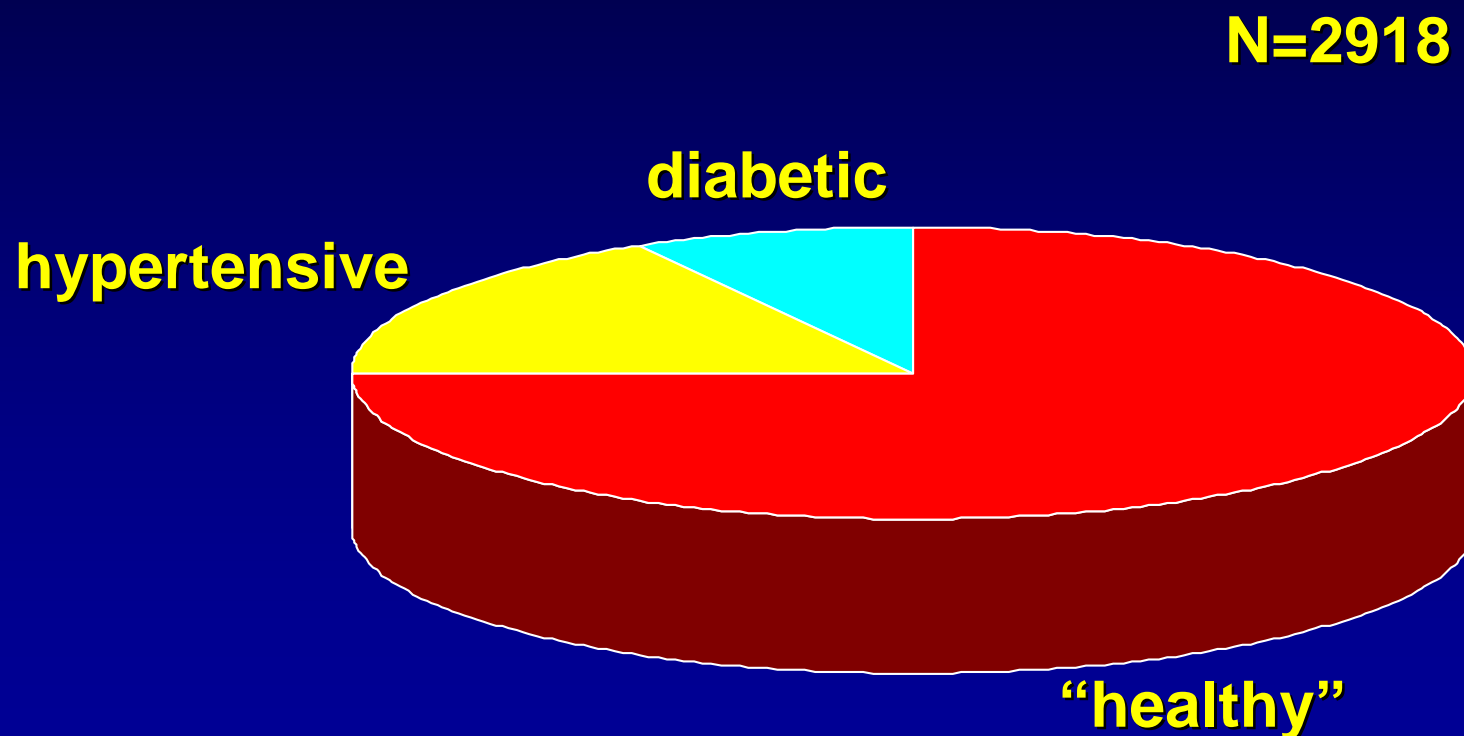
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MA related to Underlying Disease
self reported data

N=2918

diabetic

hypertensive

"healthy"

Hillege et al. J Int Med 2001;249:519-26

Kidney International, Vol. 66, Supplement 92 (2004), pp. S18–S21

ALBUMINURIA PREDICTING OUTCOME IN THE GENERAL POPULATION

An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population

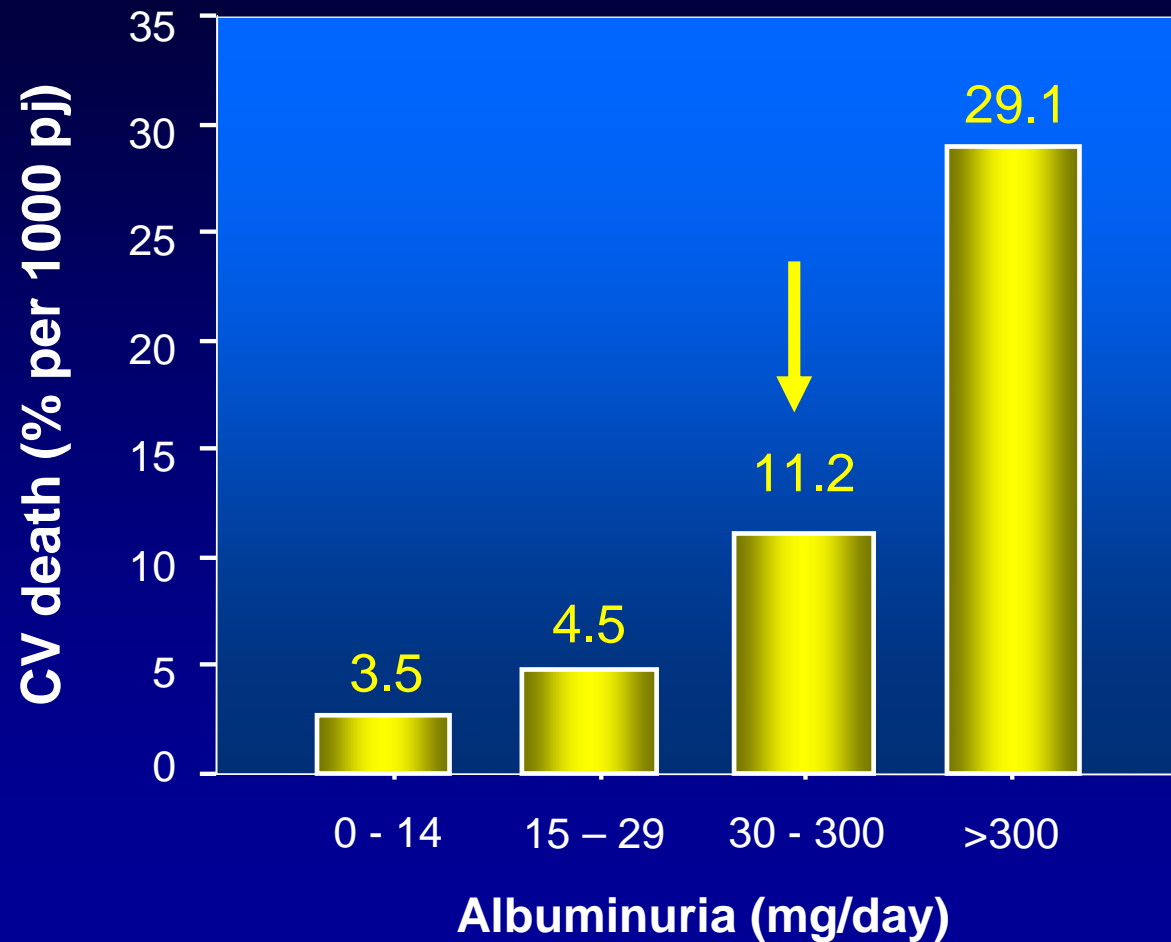
JACOBIEN C. VERHAVE, RON T. GANSEVOORT, HANS L. HILLEGE, STEPHAN J.L. BAKKER, DICK DE ZEEUW, and PAUL E. DE JONG, FOR THE PREVEND STUDY GROUP

Division of Nephrology, Department of Medicine; Department of Cardiology; and Clinical Pharmacology, University Medical Center Groningen, and Groningen University Institute of Drug Exploration (GUIDE), Groningen, The Netherlands

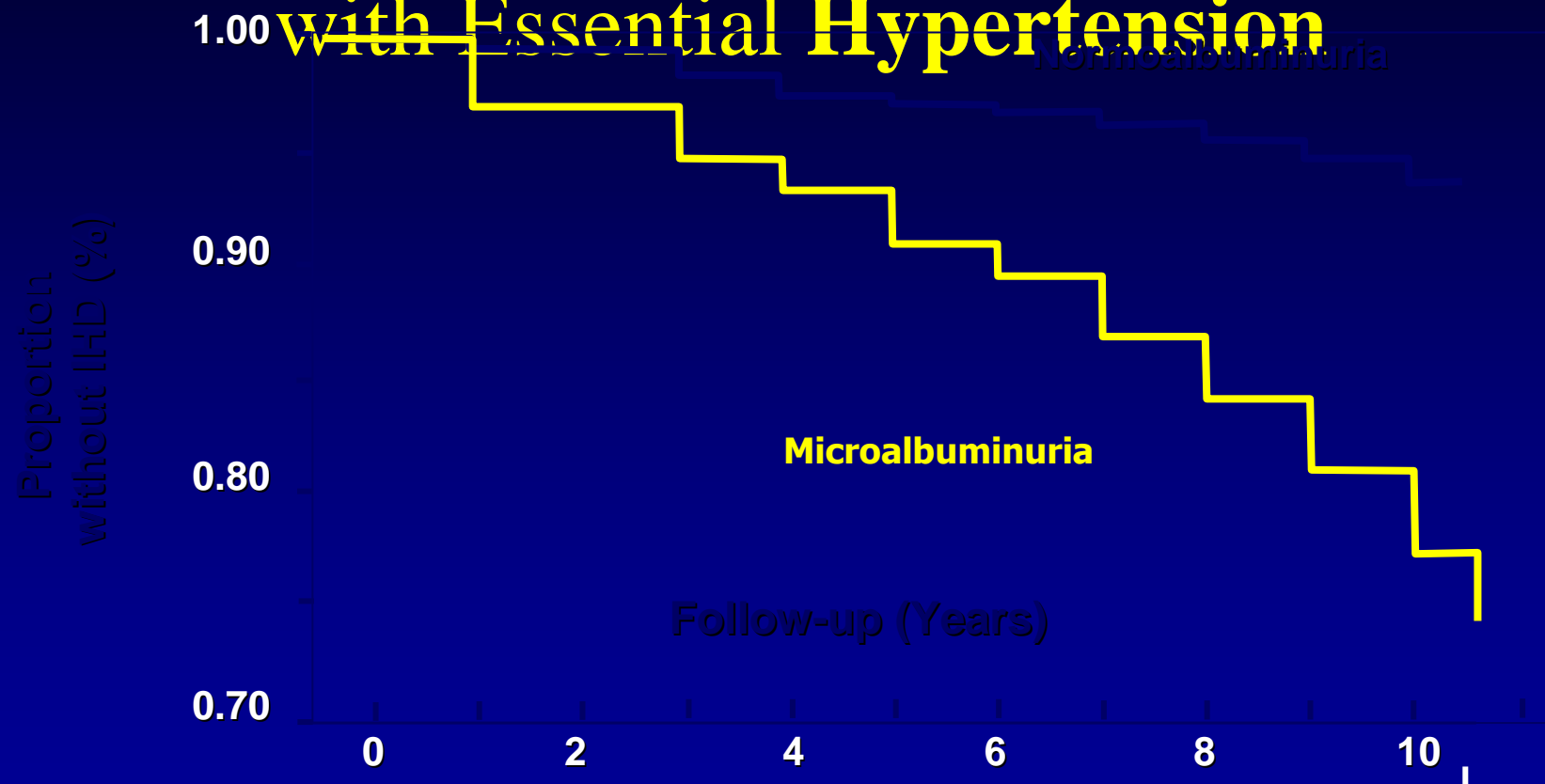
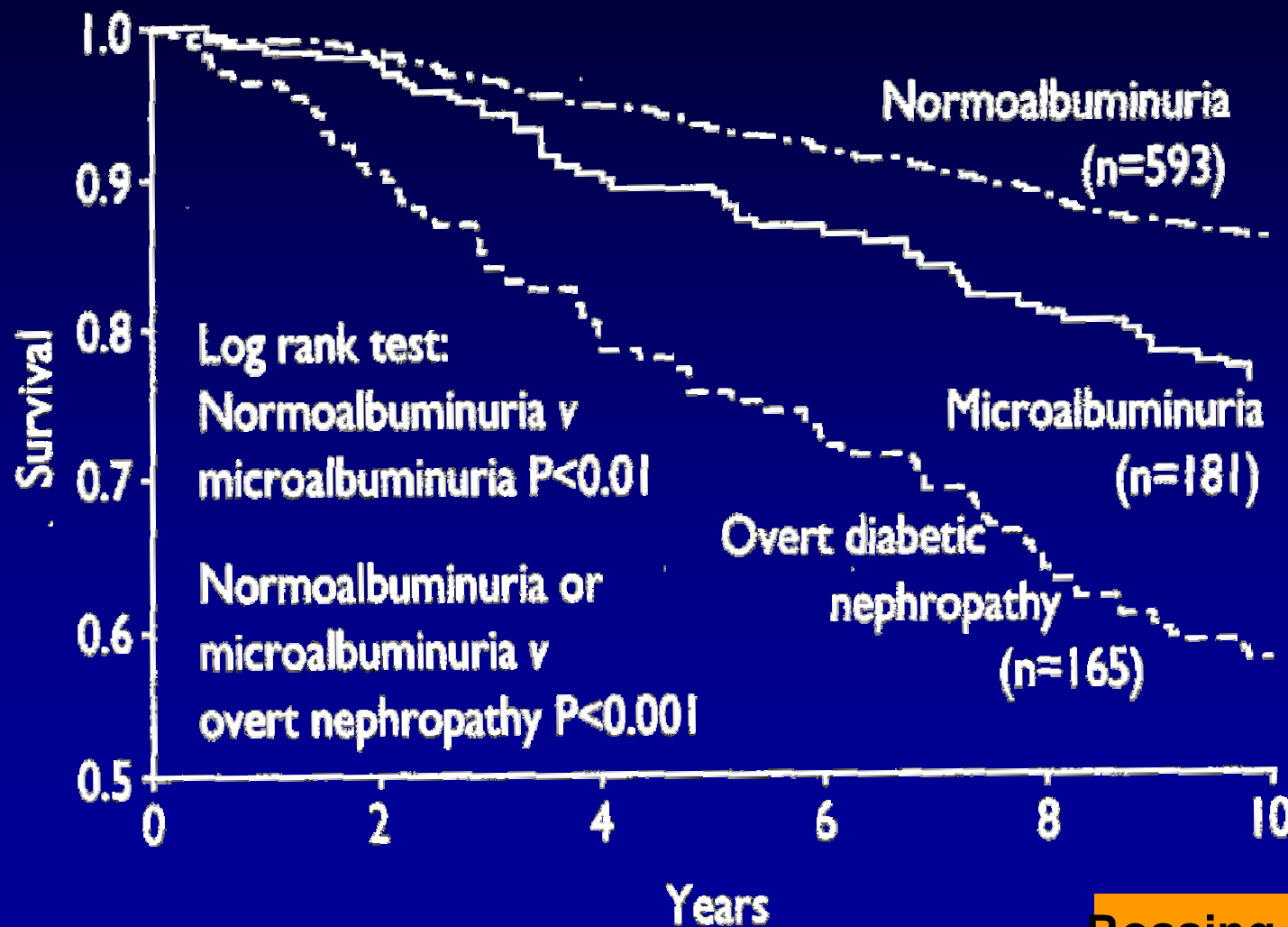
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Baseline albumin excretion predicts GFR <60mL/min in the general population

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

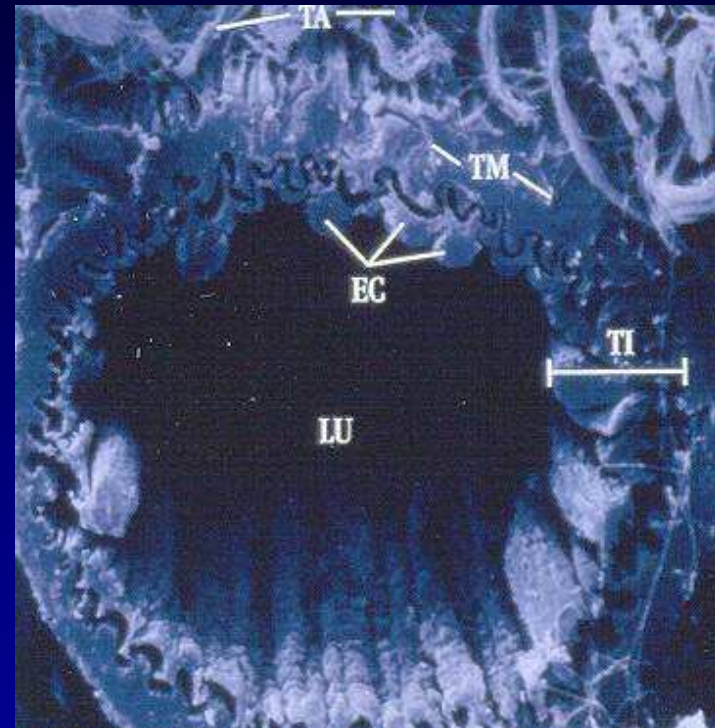
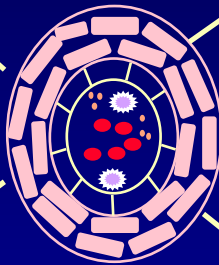
PREVEND; **Albuminuria predicts CV death in the general population** (±3 jr)

Hillege et al; Circulation 2002;106(14):1777-82

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Capillare glomerulare

albumina

Endotelio

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Risk Factor → Endothelial Dysfunction → Vascular Disease

VALUTAZIONE FUNZIONI TUBULARI

- Determinazione urinaria di proteine a basso peso molecolare (beta-2-microglobulina, alfa-1-microglobulina ecc.)
- Prove di concentrazione e diluizione
- Test di acidificazione

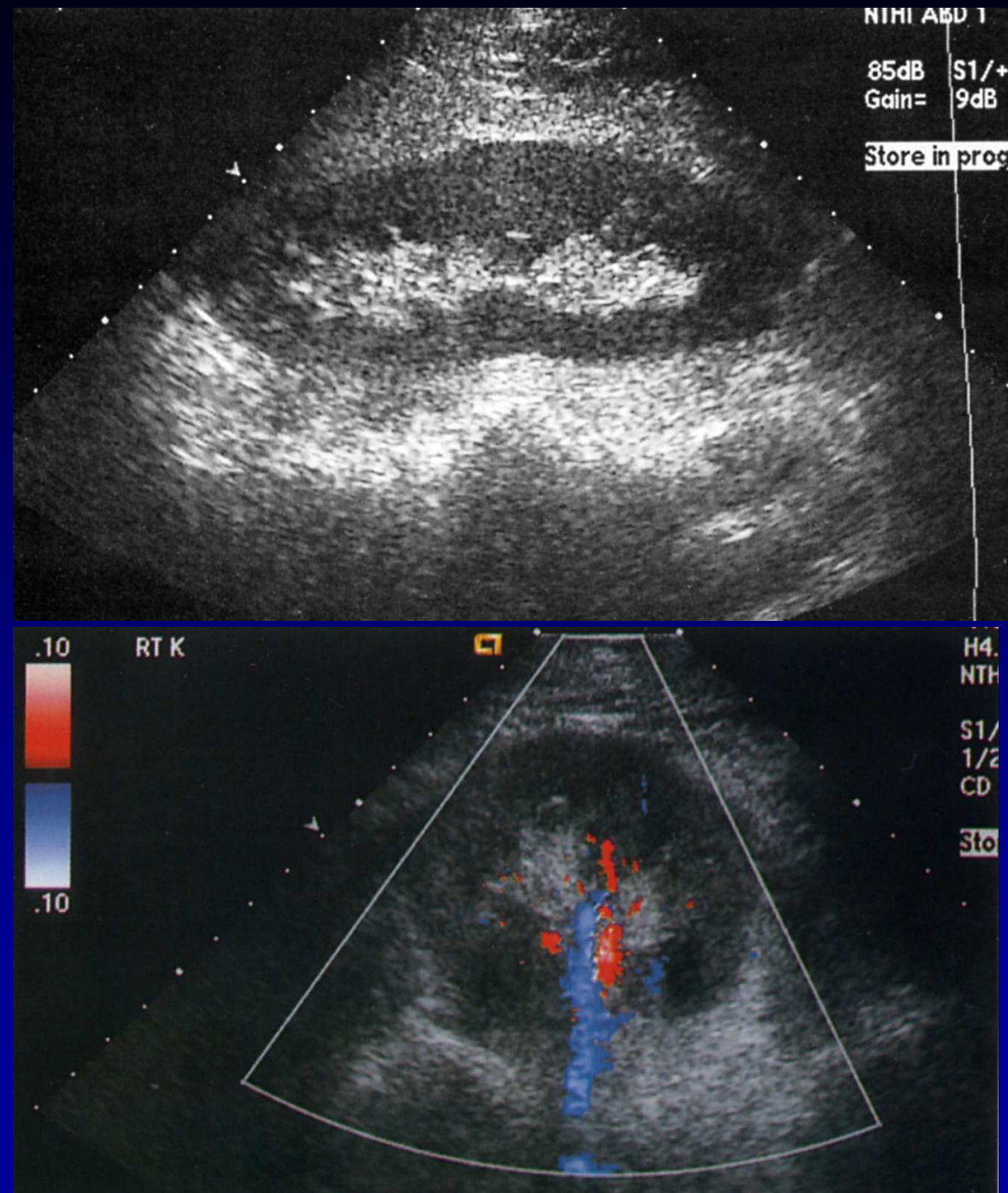
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

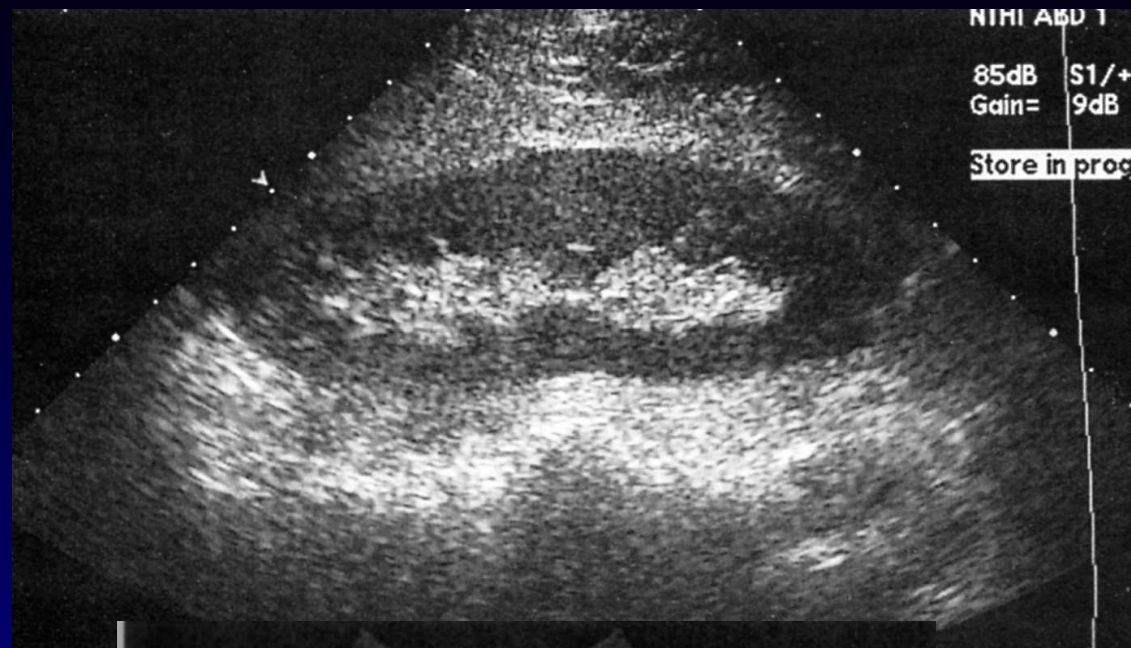
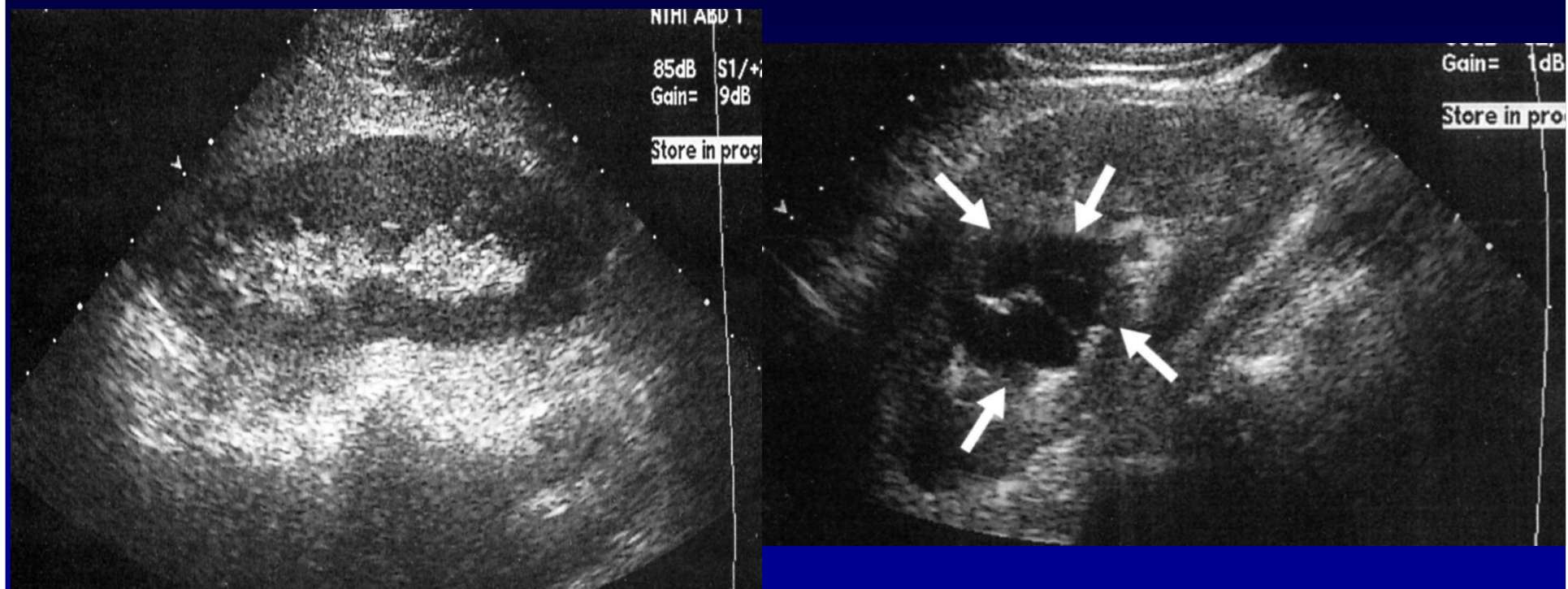
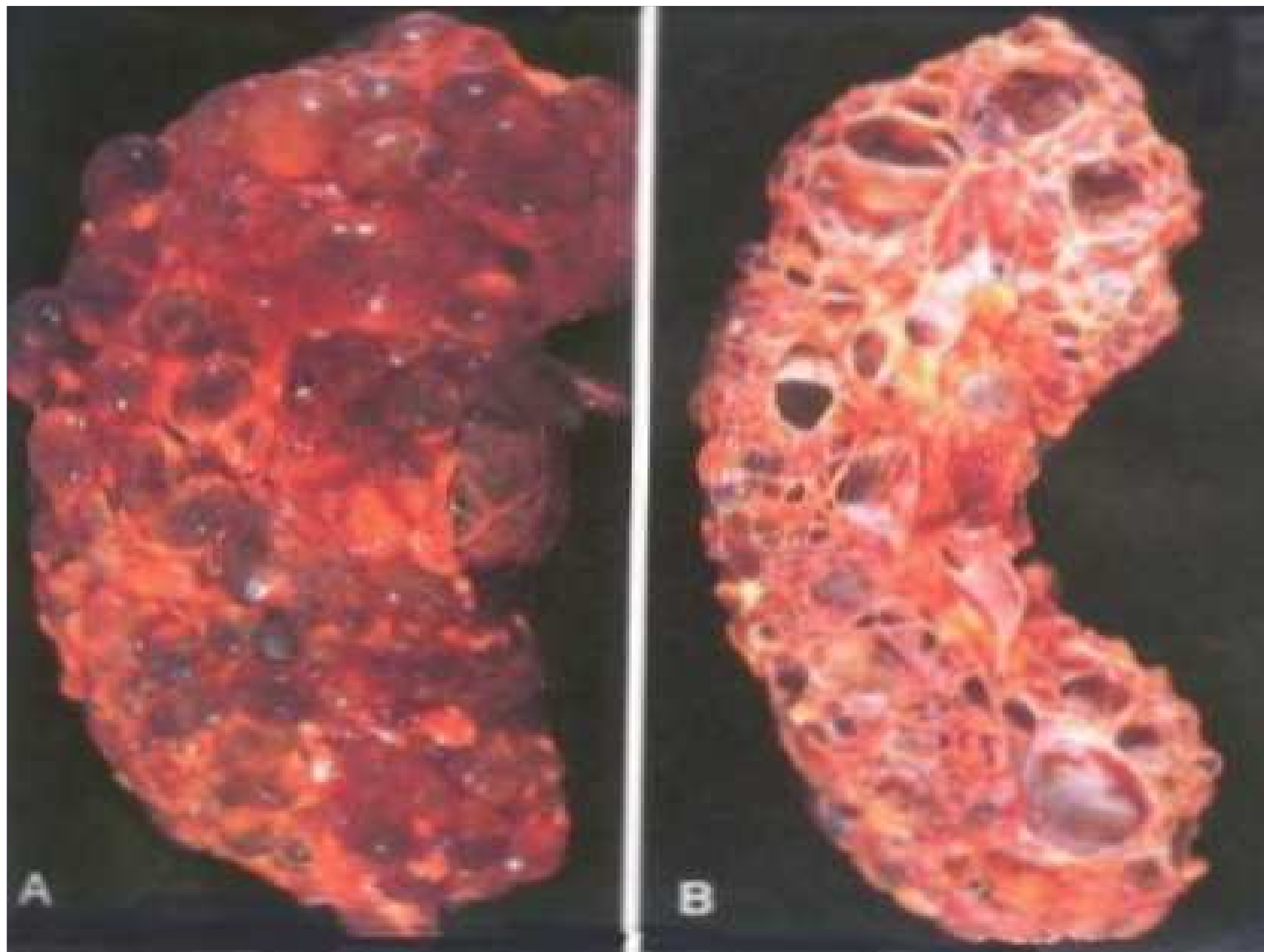
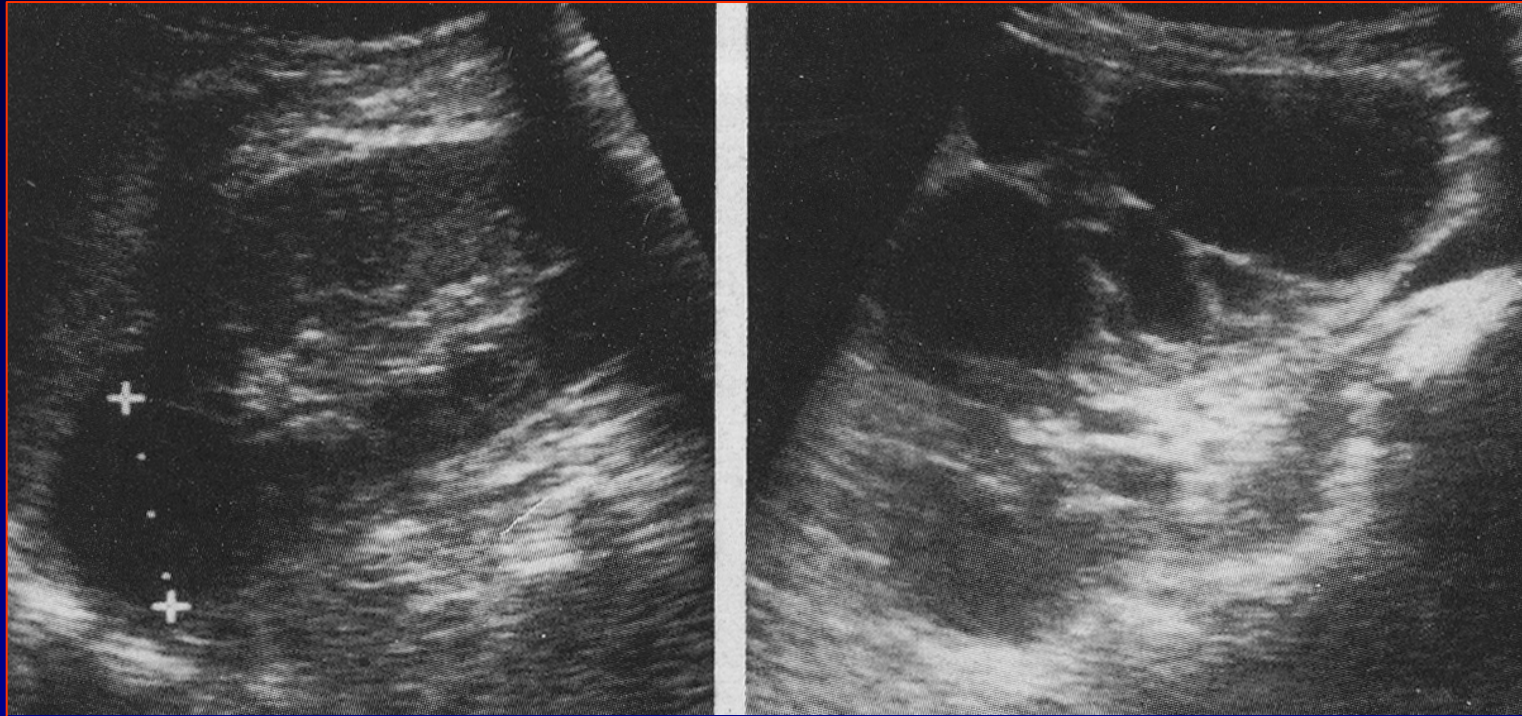
ESAMI STRUMENTALI

- Radiografia diretta dell'addome
- Ecografia
- Ecocolordoppler
- Urografia
- Arteriografia
- Risonanza Magnetica Nucleare (Angio RMN)
- TAC
- Scintigrafia Renale
- Biopsia Renale

ECOGRAFIA

*Presenza e dimensioni reni
*Spessore corticale
*Aspetto della corticale
*Presenza di cisti
*Presenza di tumori
*Rene Policistico
*Eventuali calcoli
*Eventuale idronefrosi
*Informazioni sulla vascolarizzazione (con ecocolordoppler)

NTHI ABD 1
85dB
S1/+
Gain=
9dB
Store in prog
.10
RT K
.10
H4.
NTH
S1/
1/2
CD
Sto

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NTHI ABD 1
85dB S1/+
Gain= 9dB
Store in prog
Gain= 1dB
Store in pro

RENE POLICISTICO ADULTO

aumento delle dimensioni renali con presenza di grosse cisti multiple bilaterali.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

1
2
b

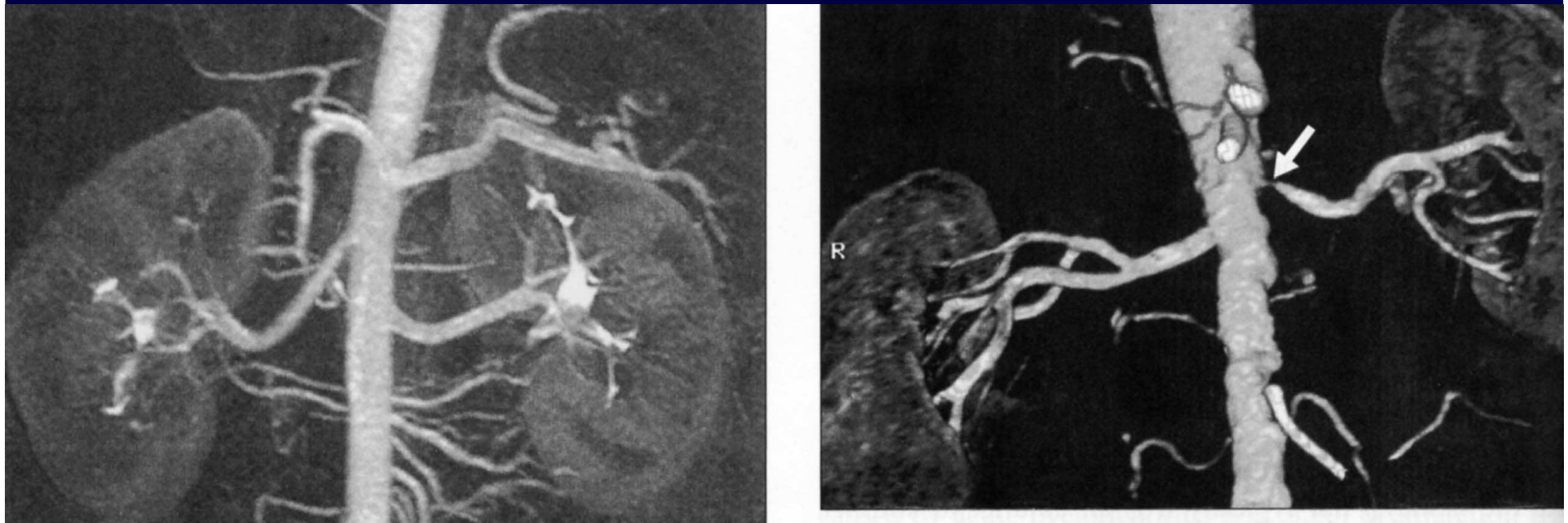
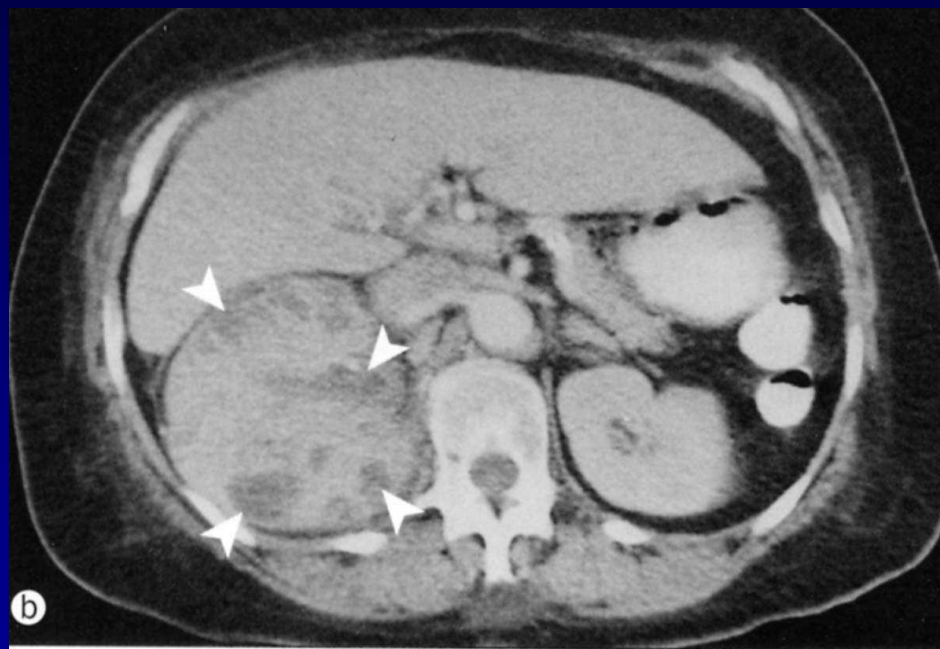
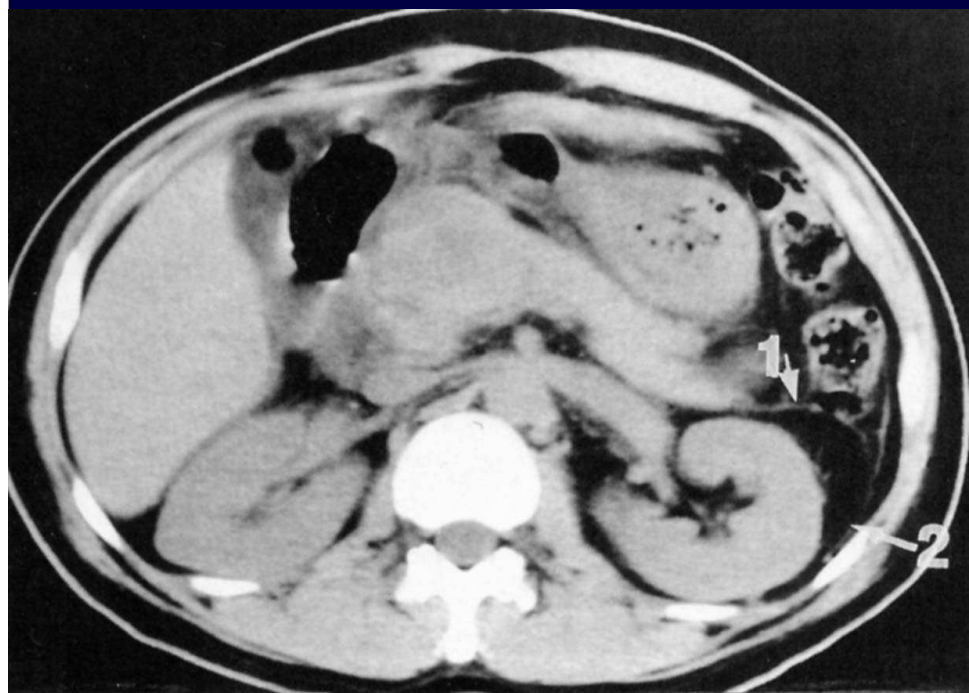
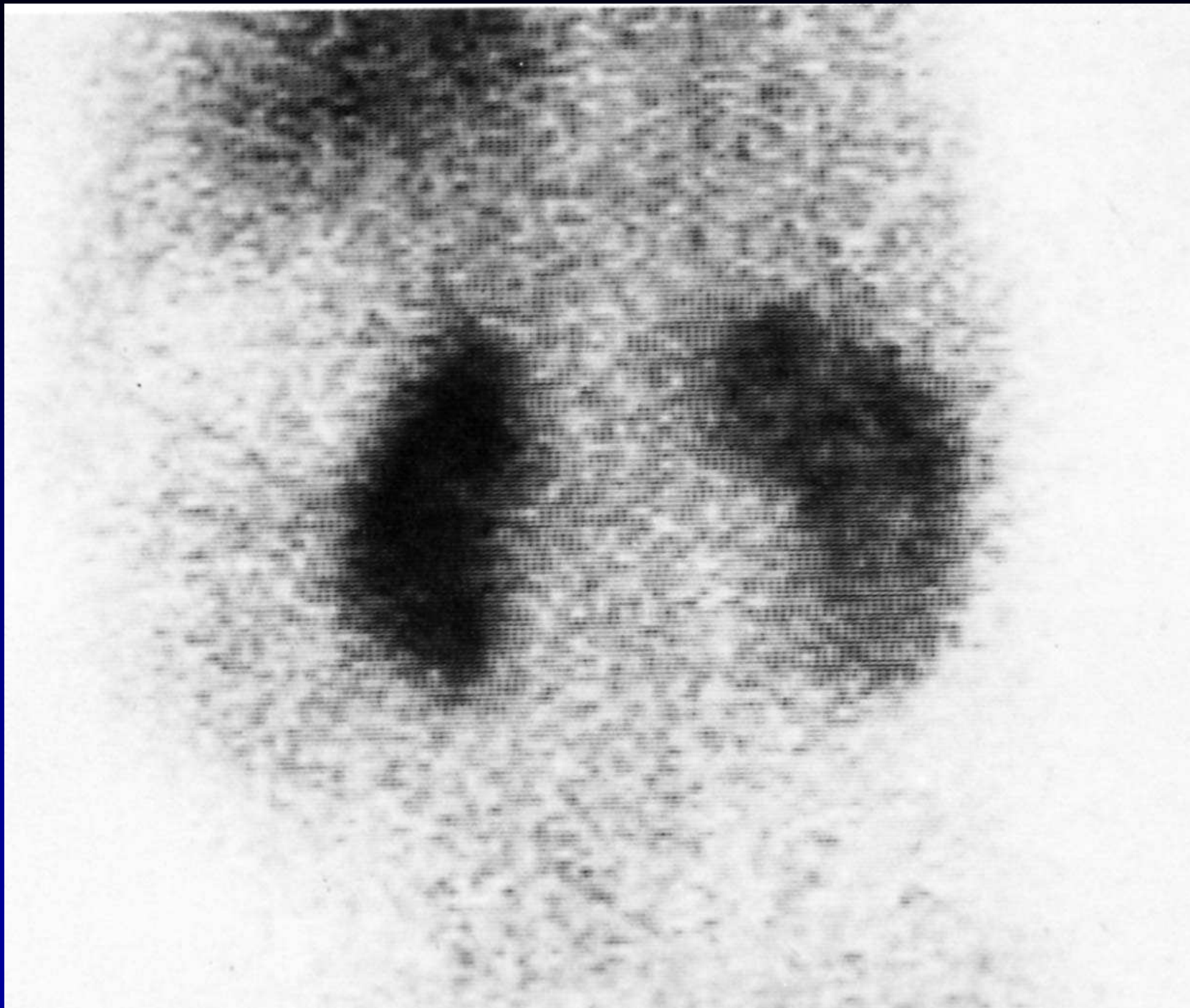
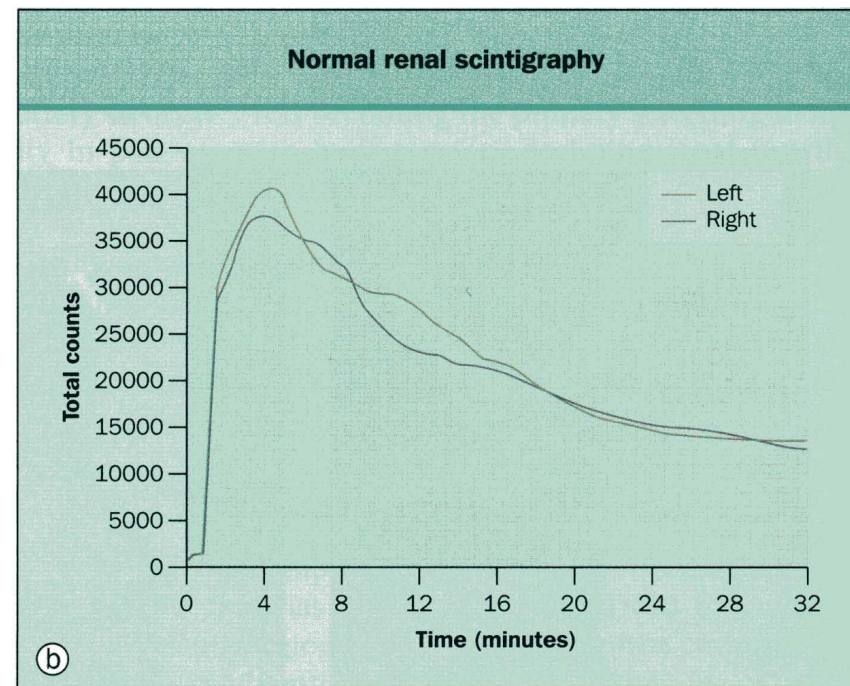
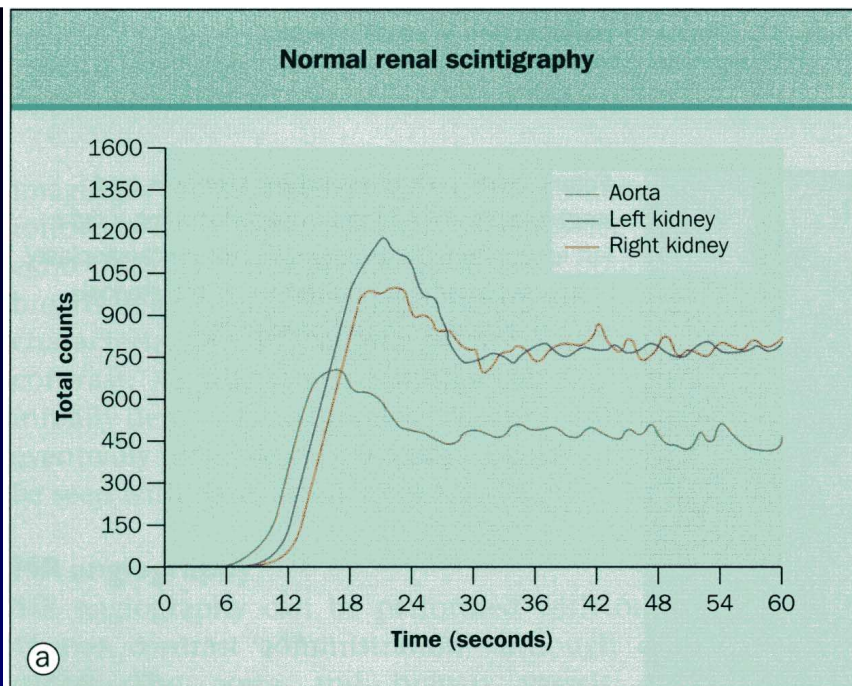



Figure 5.30 Normal ^{99}Tc-labeled DTPA study – time activity curves. (a) Early (0–1 min), showing renal blood flow. (b) Later (0–30 min) showing renal uptake and excretion of tracer. (Courtesy of Dr Chun Kim.)

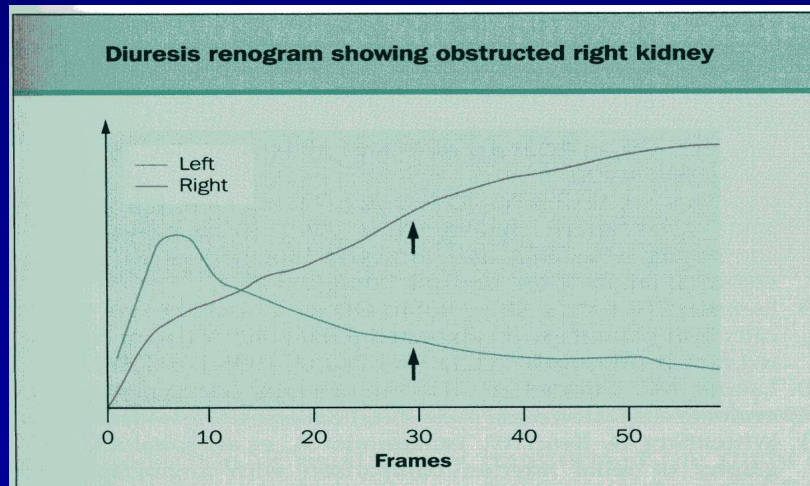
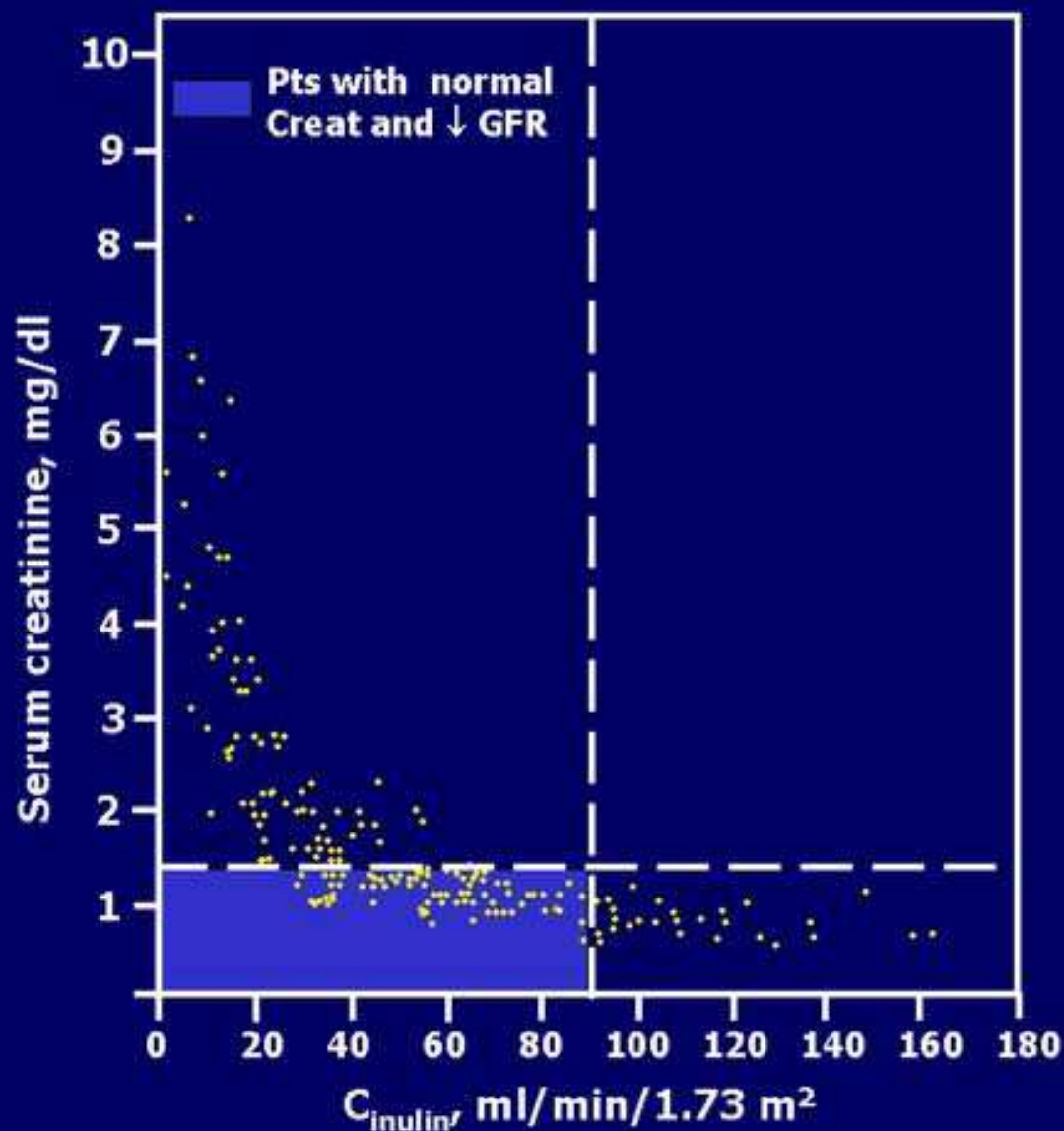



Figure 5.31 Diuresis renogram showing obstructed right kidney. Isotope continues to accumulate in the right kidney despite intravenous furosemide (given at ↑). Isotope excretion in left kidney is normal.

"Problemi" della creatininemia come criterio per valutare la funzione renale

FILTRAZIONE GLOMERULARE (VFG)

- Valutata con la Clearance
- Clearance = volume di plasma depurato da una certa sostanza nell’unità di tempo considerata
- Caratteristiche del marker ideale per valutare la Clearance:
  - ✓ Concentrazione plasmatica costante
  - ✓ Facile da dosare
  - ✓ Liberamente filtrabile a livello glomerulare
  - ✓ Non riassorbito né secreto dai tubuli
  - ✓ Non eliminazione extrarenale

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

VFG

$$\frac{U \times V}{P}$$

U = concentrazione urinaria del marker

V = volume minuto di urine

P = concentrazione plasmatica del marker

Clearance creatinina = V.N. 100 - 120 ml/min

Clearance predetta secondo Cockcroft

$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo}}{72 \times \text{creatininemia}}$$

(nella donna -15 %)

CREATININEMIA: 1.15 mg/dl

a) Maschio, 50 anni, peso 70 Kg

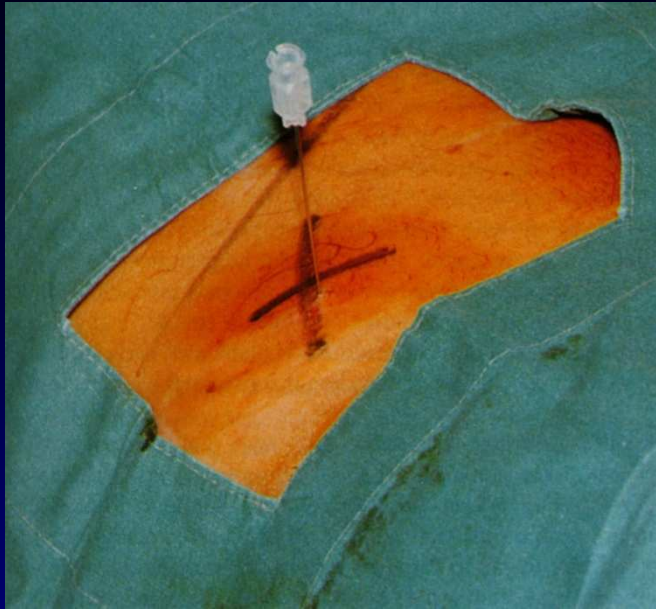
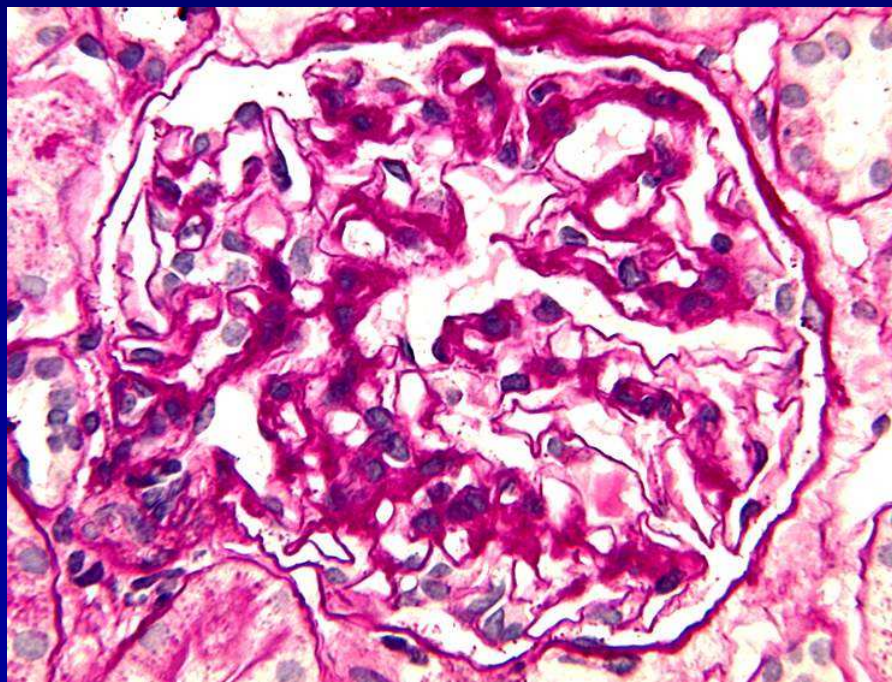
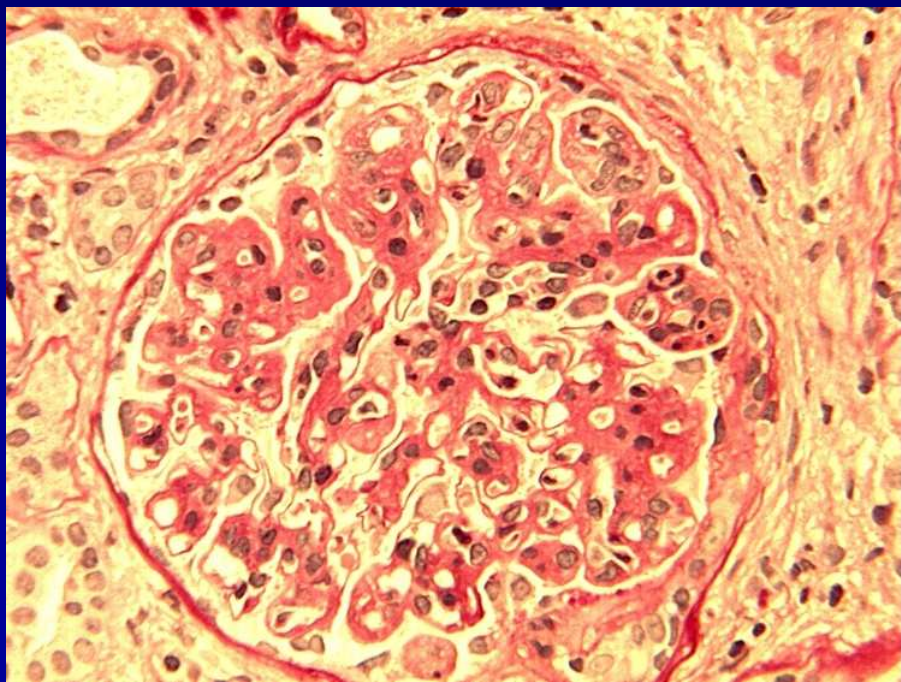
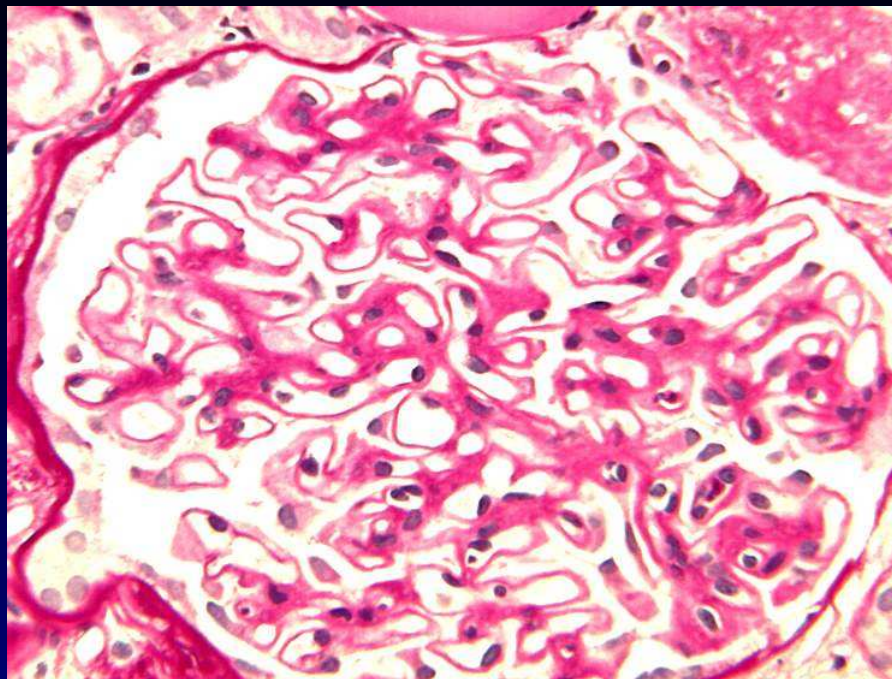
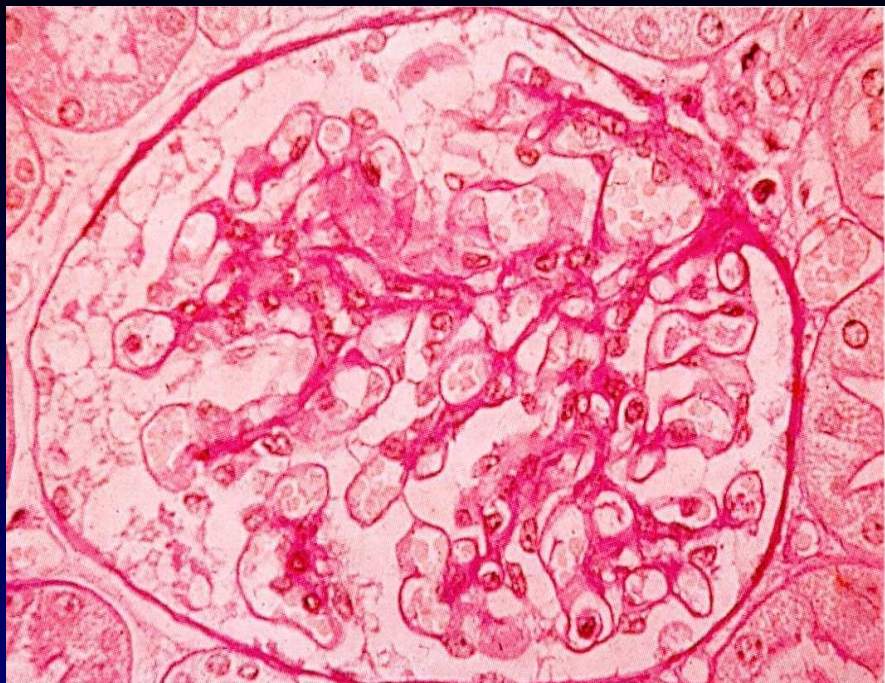
$$\frac{(140 - 50) \times 70}{72 \times 1.15} = \text{VFG } 83 \text{ ml/min}$$

b) Maschio, 60 anni; peso 70 Kg = VFG 67 ml/min

c) Maschio, 65 anni; peso 67 Kg = VFG 60 ml/min

ESAMI DI 1° SCREENING

IN ALCUNI CASI ANCHE MICROALBUMINURIA

Biopsia renale

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Paziente con edemi , proteinuria di 5 gr/die

↓

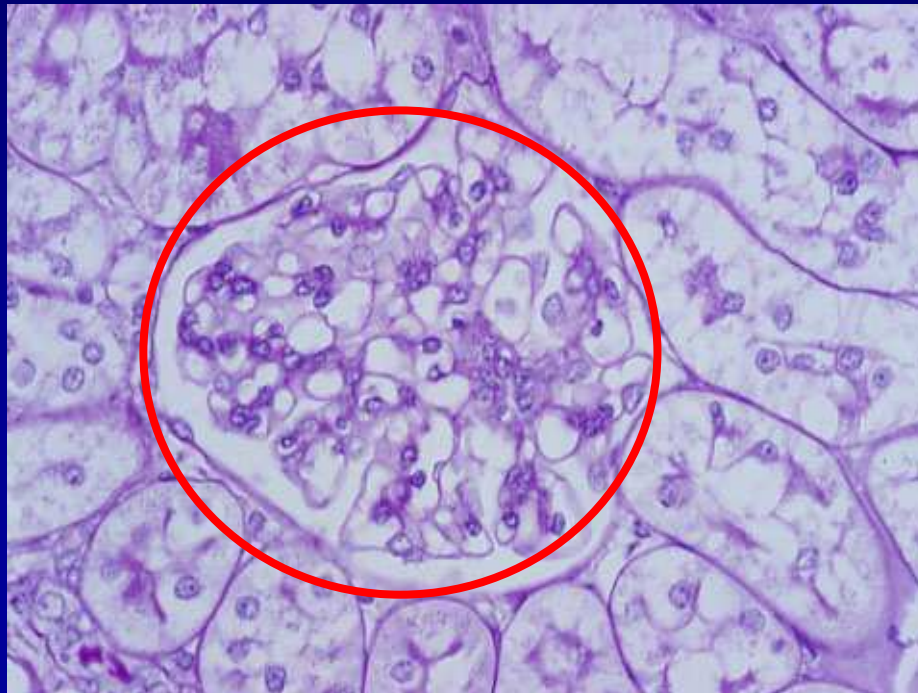
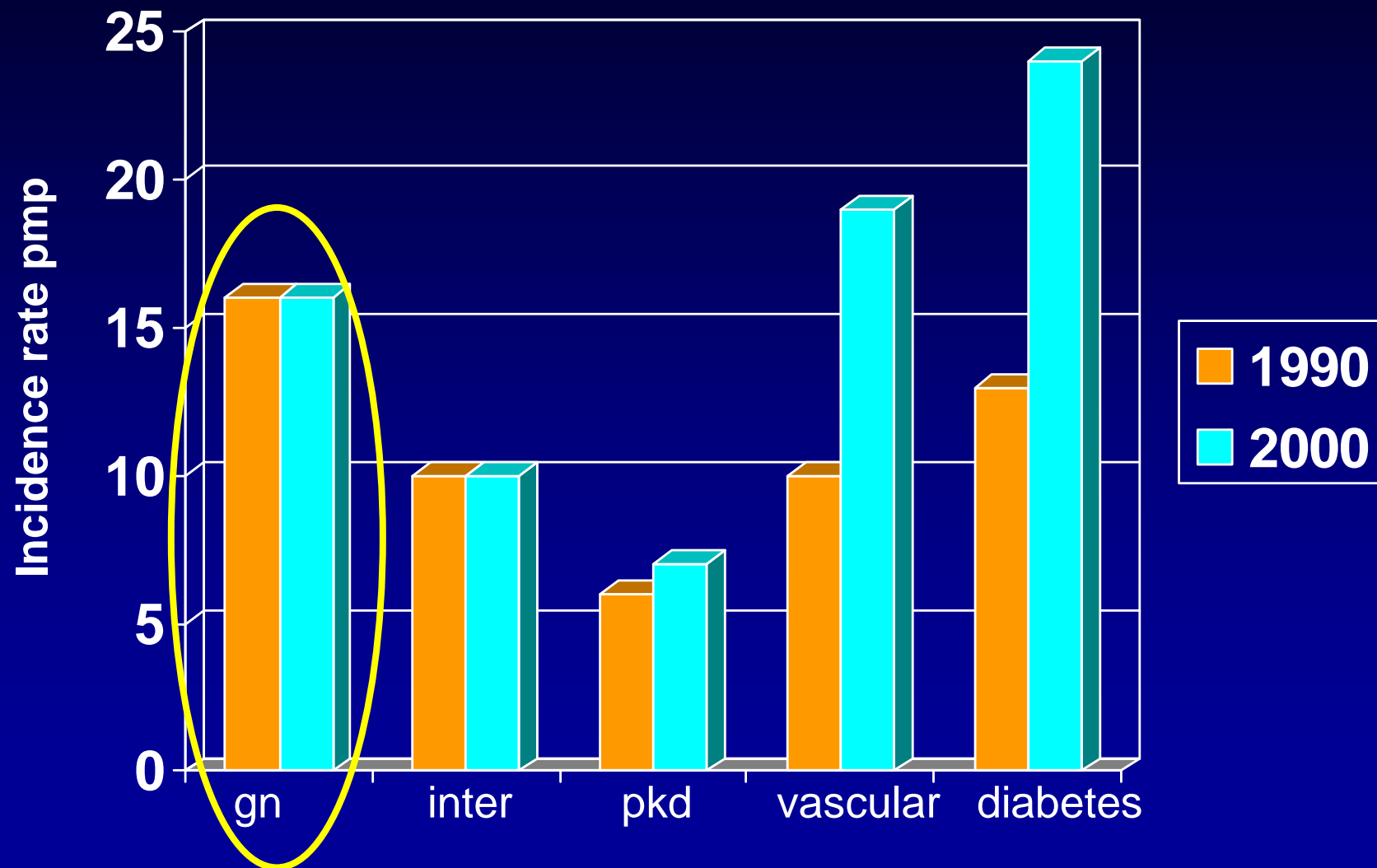
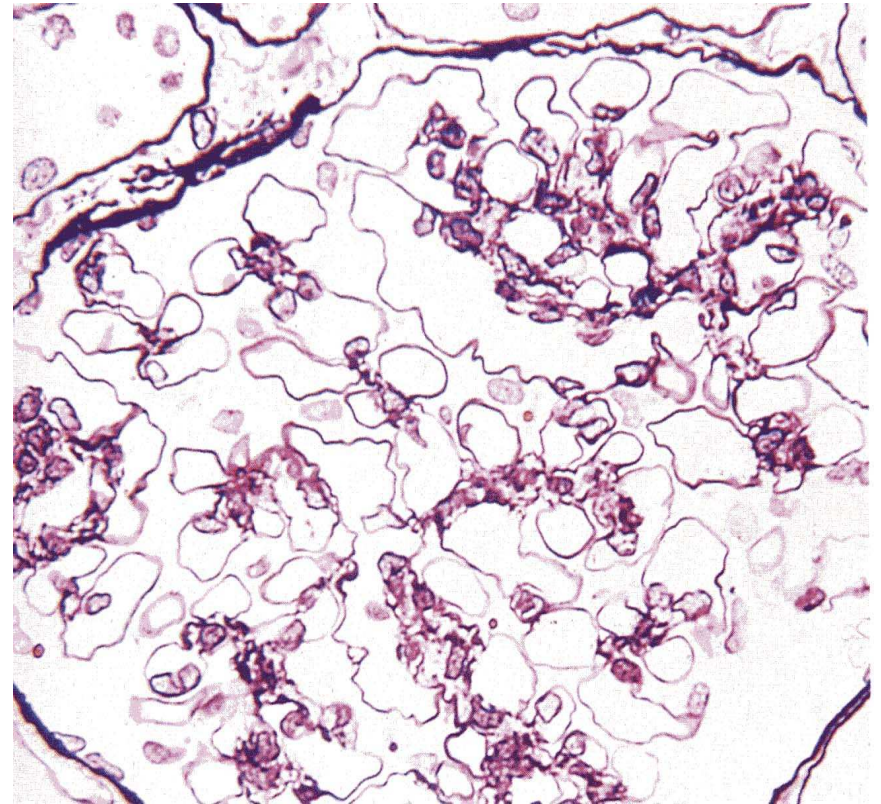
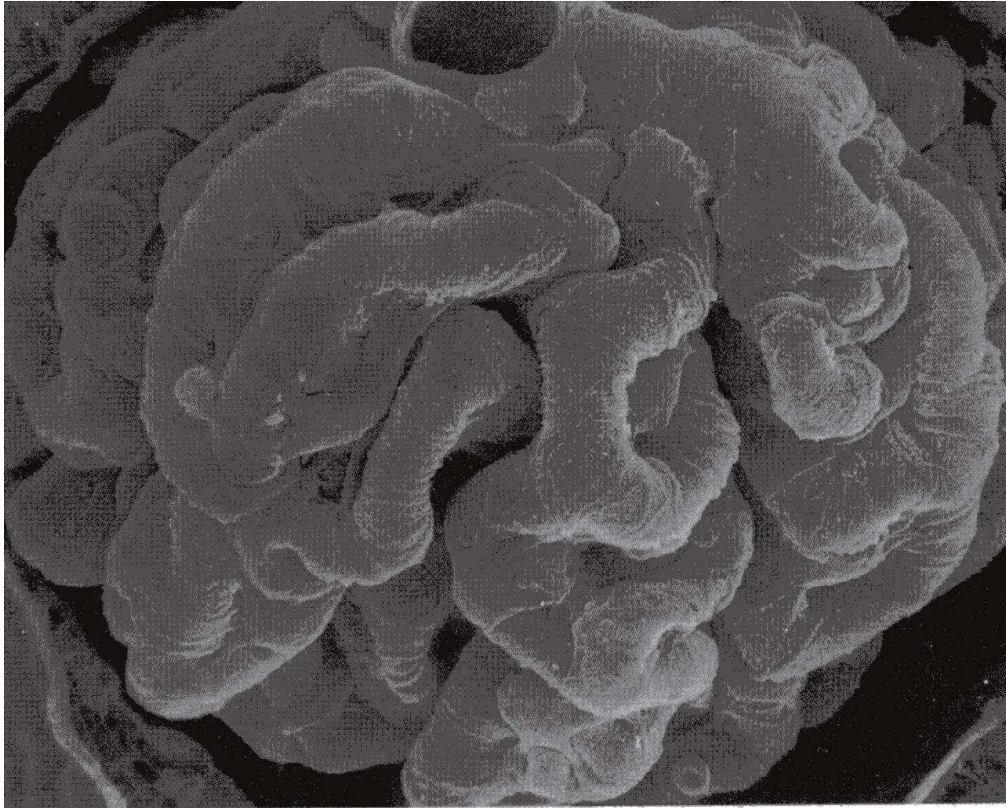
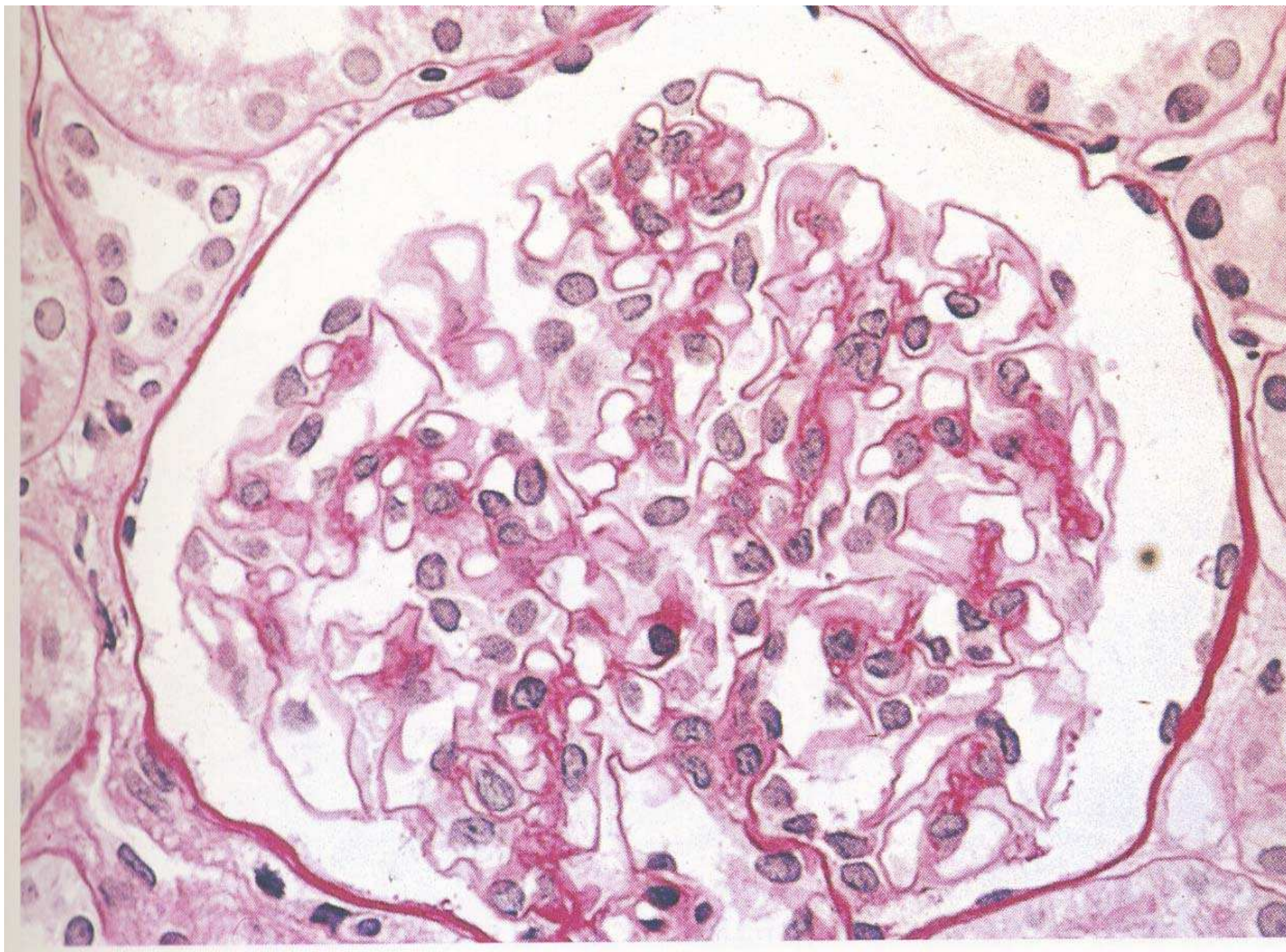
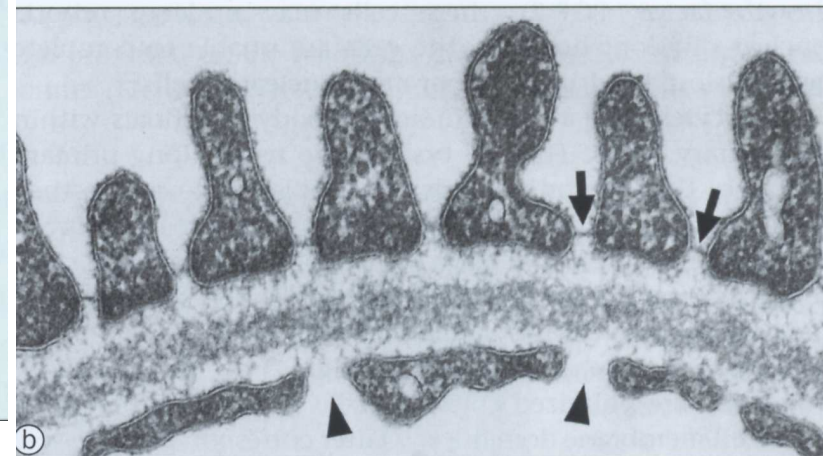
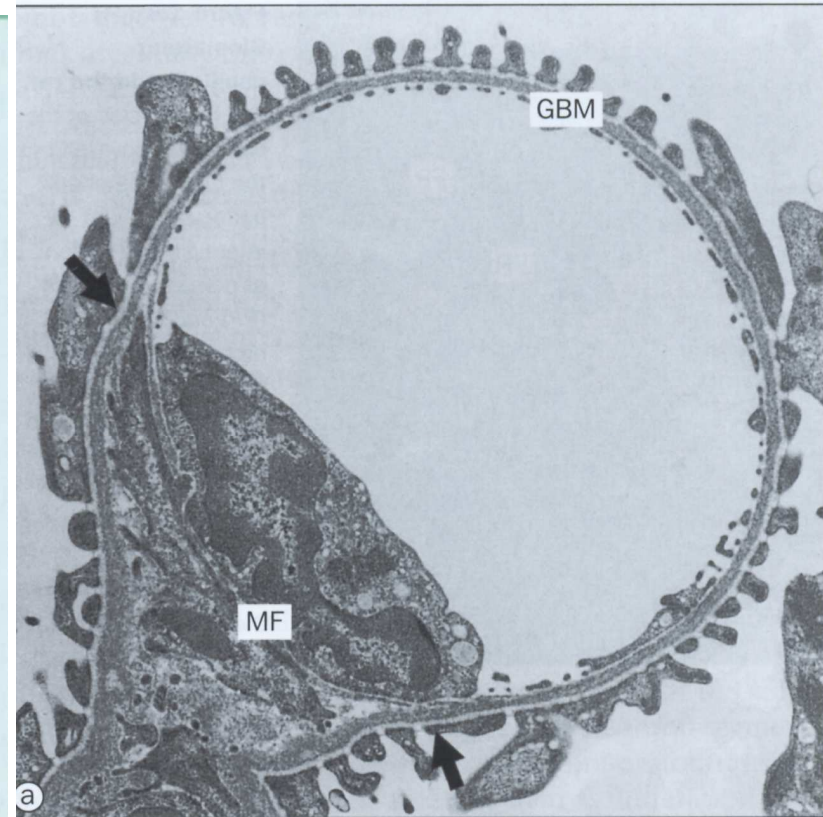
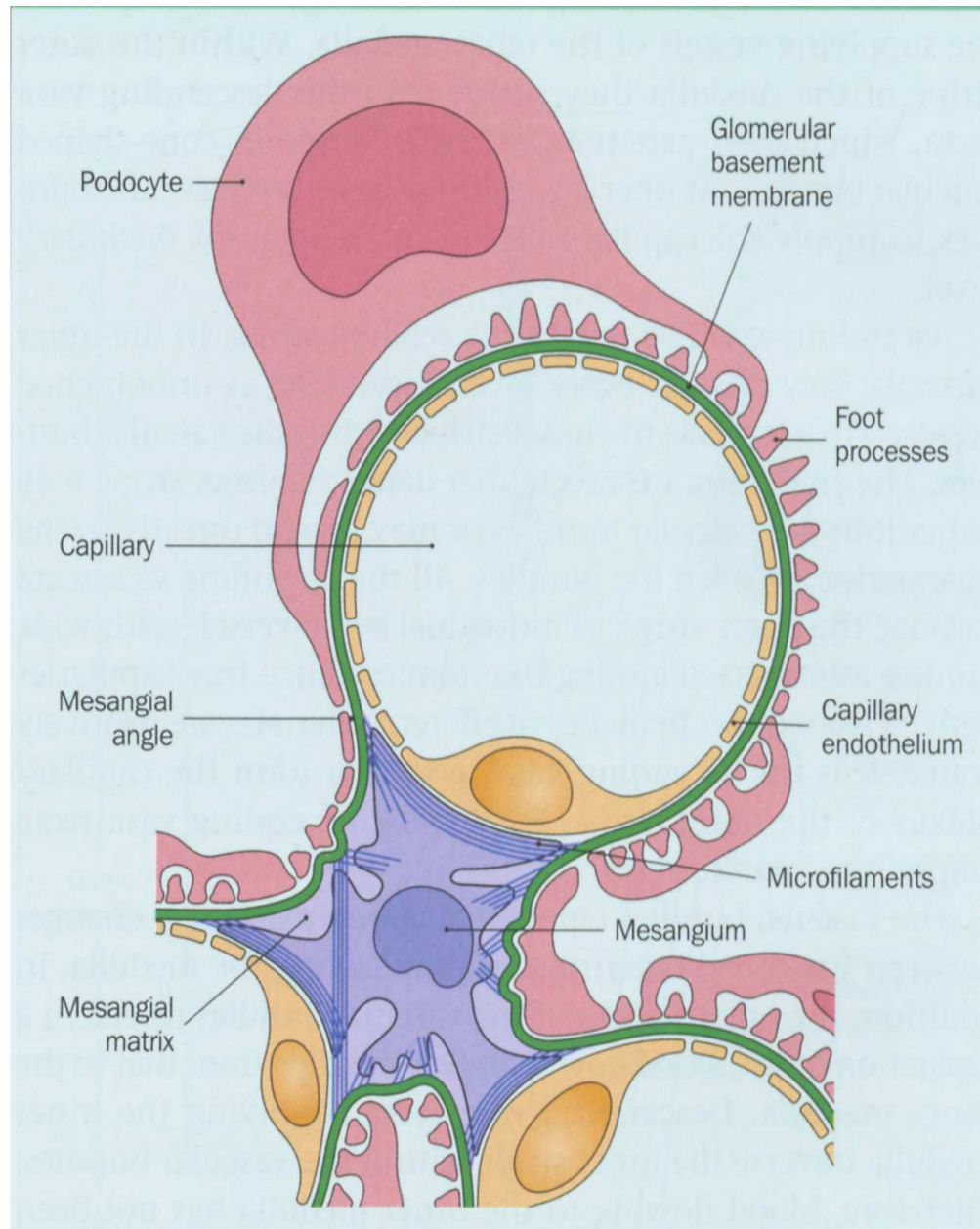
Sindrome Nefrosica

* GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE (Lesioni Glomerulari Minime ; Glomerulonefrite Membranosa ; Glomerulosclerosi Focale ; Glomerulonefrite Mesangiale etc …)

Sindrome Nefrosica

* GLOMERULONEFRITI SECONDARIE (Lupus ; Amiloidosi; Crioglobulinemia ; Diabete etc…)

NEFROPATIE GLOMERULARI
O
GLOMERULONEFRITI

MALATTIE RENALI CARATTERIZZATE DA UNA LESIONE LOCALIZZATA PREVALENTEMENTE A LIVELLO GLOMERULARE

TRENDS IN THE INCIDENCE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY FOR END-STAGE RENAL DISEASE IN EUROPE 1990-2000
Incidence rate pmp
25
20
15
10
5
0
gn
inter
pkd
vascular
diabetes
1990
2000
EDTA Registry 2003

Podocyte
Glomerular basement membrane
Foot processes
Capillary
Mesangial angle
Capillary endothelium
Microfilaments
Mesangium
Mesangial matrix
GBM
MF
a
b

PRINCIPALI MODI DI ESORDIO DELLE G.NEFRITI

* Sindrome Nefritica Acuta
* Sindrome Nefrosica
* Ematuria Macroscopica Recidivante
* Anomalie Urinarie (microematuria ; proteinuria)
* Forme Rapidamente Evolutive

CLASSIFICAZIONE DELLE GN.NEFRITI

SU BASE :

-CLINICA

-ISTOLOGICA

-PATOGENETICA

GLOMERULONEFRITI

1) **PRIMITIVE** **(Forme che interessano in prima istanza i reni)**

2) **SECONDARIE** **(Il danno glomerulare è una parte della malattia principale che colpisce vari organi)**

3) **EREDITARIE** **(Difetti genetici ereditari)**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GLOMERULONEFRITI

PREDISPOSIZIONE GENETICA

FATTORI AMBIENTALI

ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE

INFIAMMAZIONE DEL GLOMERULO

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GLOMERULONEFRITI

1) **DEPOSIZIONE NEL GLOMERULO DI IMMUNOCOMPLESSI (IMC) CIRCOLANTI**

2) **FORMAZIONE “IN SITU” (NEL GLOMERULO) DI IMMUNOCOMPLESSI**

3) **DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE**

Glomerular injury determined by immune complex localization
Endothelial pattern of injury
Epithelial pattern of injury
mesangial pattern of injury
Endothelial pattern : Inflammation, exudation, proliferation, GFR ↓
Epithelial pattern : Non-inflammatory lesion, proteinuria
Mesangial pattern : Mesangial cell proliferation, hematuria

Glomerular injury determined by immune complex localization

Endothelial pattern of injury

mesangial pattern of injury

Epithelial pattern of injury

Endothelial pattern	: Inflammation, exudation, proliferation, GFR ↓
Epithelial pattern	: Non-inflammatory lesion, proteinuria
Mesangial pattern	: Mesangial cell proliferation, hematuria

Glomerular injury determined by immune complex localization
Endothelial pattern of injury
mesangial pattern of injury
Epithelial pattern of injury
Endothelial pattern : Inflammation, exudation, proliferation, GFR ↓
Epithelial pattern : Non-inflammatory lesion, proteinuria
Mesangial pattern : Mesangial cell proliferation, hematuria

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

GNF da immunocomplessi circolanti:

- **Un fattore che favorisce la deposizione degli immunocomplessi circolanti nel glomerulo è quello emodinamico perché i glomeruli, ricevendo un flusso sanguigno considerevole, funzionano da filtro di arresto per le macromolecole plasmatiche che pertanto si depositano in sede glomerulare.**

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

GNF da immunocomplessi circolanti:

Diversi fattori influiscono sulla

***formazione degli immuno-complessi**

***sulla possibilità che essi si depositino a livello renale**

***sulle relative lesioni.**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

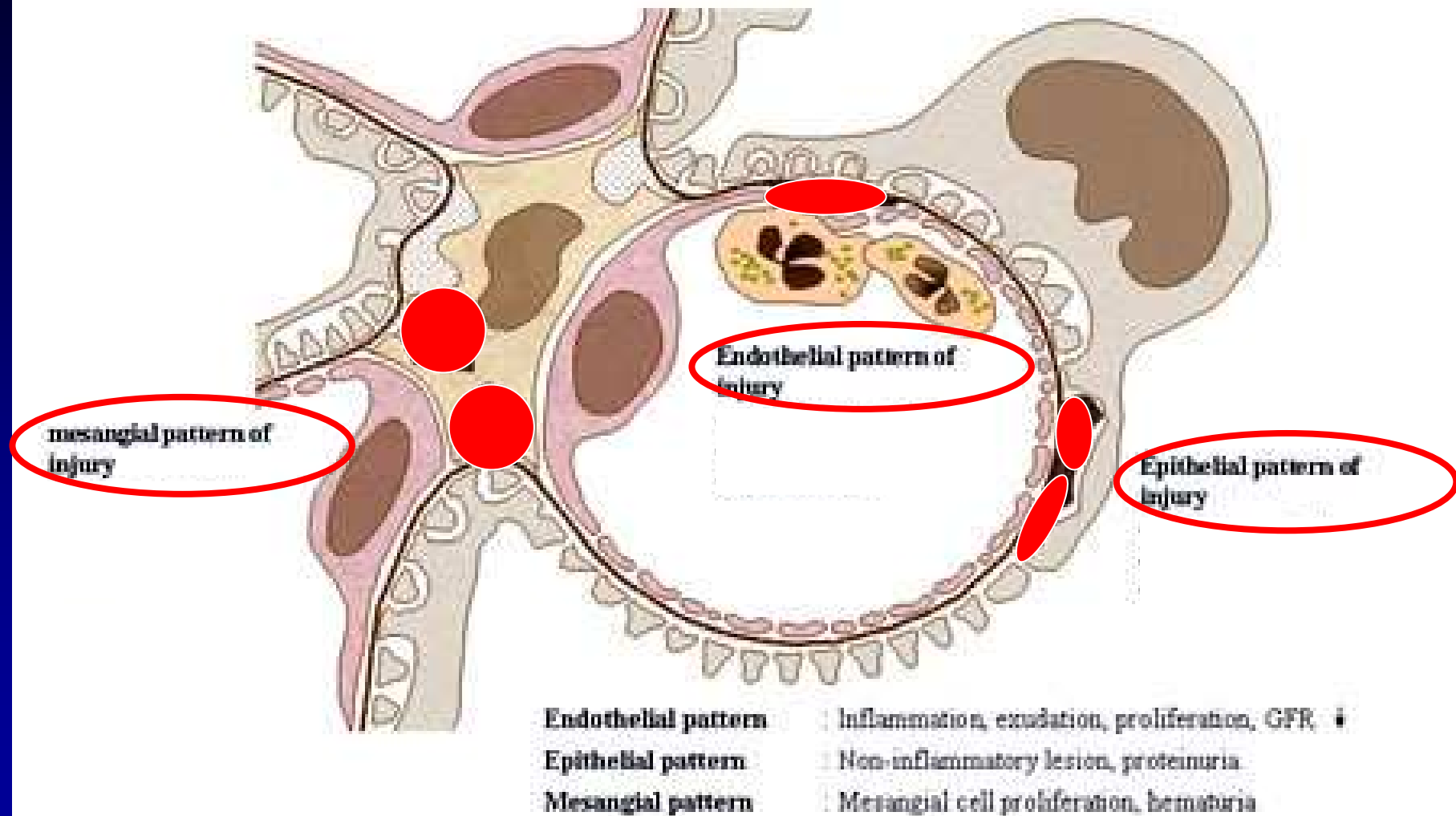
GNF da immunocomplessi circolanti:

- **Il destino dell'immunocomplesso è subordinato al suo volume, alla sua carica, alla sua composizione (rapporto tra antigene e anticorpo), al suo peso molecolare, al tipo di anticorpo e alla sua avidità, alla capacità di fissare il complemento, alla sua biodegradabilità**

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

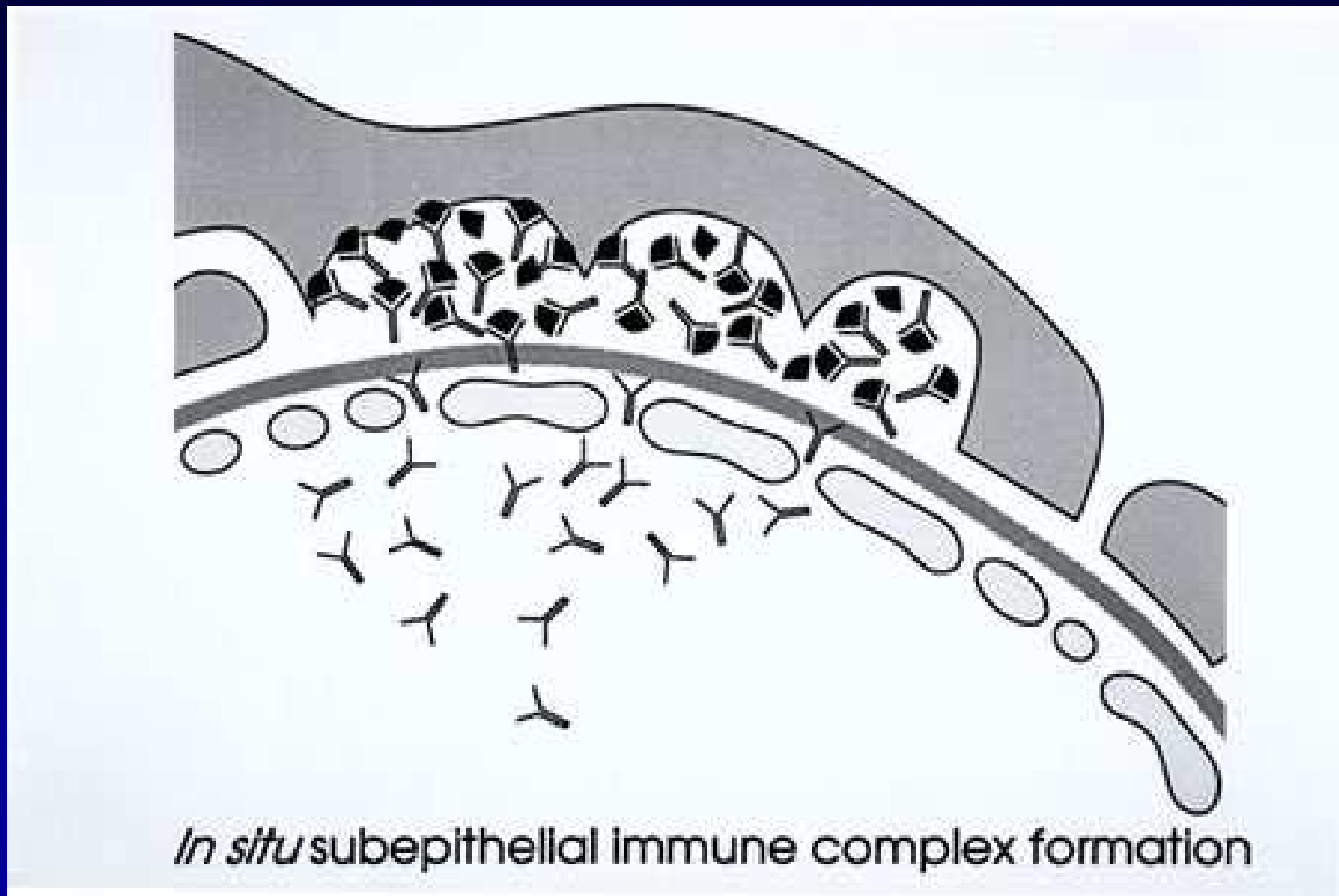
GNF da immunocomplessi circolanti:

- **I complessi costituiti da antigeni e anticorpi, in quantità equivalenti o in eccesso di anticorpi, sono voluminosi e per questo sono facilmente fagocitati dal S.R.E.**
- **Invece i complessi più piccoli, con eccesso di antigene (complessi solubili), persistono più a lungo in circolo e tendono a localizzarsi nel glomerulo, in particolar modo quelli con carica cationica.**

Glomerular injury determined by immune complex localization
Endothelial pattern of injury
mesangial pattern of injury
Epithelial pattern of injury
Endothelial pattern : Inflammation, exudation, proliferation, GFR ↓
Epithelial pattern : Non-inflammatory lesion, proteinuria
Mesangial pattern : Mesangial cell proliferation, hematuria

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI

FORMAZIONE IN SITU DEGLI IMC

In situ subepithelial immune complex formation

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITI DA IMMUNOCOMPLESSI

AGENTI EZIOLOGICI (Antigeni)

* Batteri

* Virus

* Protozoi

* Antigeni Autologhi

* Antigeni Neoplastici

* Antigeni Sconosciuti

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GLOMERULONEFRITI

1) **DEPOSIZIONE NEL GLOMERULO DI IMMUNOCOMPLESSI (IMC) CIRCOLANTI**

2) **FORMAZIONE "IN SITU" (NEL GLOMERULO) DI IMMUNOCOMPLESSI**

3) **DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE**

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI
DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Danno Virale o Tossico dell'endotelio glomerulare

↓

Alterazione antigenica della membrana basale glomerulare

↓

Stimolazione antigenica

↓

Formazione Auto-Anticorpi Anti membrana basale glomerulare

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Danno Virale o Tossico dell'endotelio glomerulare
↓
Alterazione antigenica della membrana basale glomerulare
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Anticorpi Anti membrana basale glomerulare

←

Infezioni Virali o Inalazione idrocarburi
↓
Alterazione membrana basale alveoli polmonari
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Acpi Anti membrana basale alveolare polmonare

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Danno Virale o Tossico dell'endotelio glomerulare

↓

Alterazione antigenica della membrana basale glomerulare

↓

Stimolazione antigenica

↓

Formazione Auto-Anticorpi Anti membrana basale glomerulare

Infezioni Virali o Inalazione idrocarburi

↓

Alterazione membrana basale alveoli polmonari

↓

Stimolazione antigenica

↓

Formazione Auto-Acpi Anti membrana basale alveolare polmonare

←

Affinità biochimica fra mb alveolare e glomerulare (reazione crociata polmone-rene)

PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLE GLOMERULONEFRITI

***CONTROLLO GENETICO DELLA SINTESI E ATTIVITA' DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO**

***CONTROLLO GENETICO SULLA FORMAZIONE DI ANTICORPI**

***ATTIVITA' DEL SISTEMA RETICOLO-ENDOTELIALE**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

ESSUDAZIONE (presenza nei lumi capillari di PMN o Monociti)

PROLIFERAZIONE CELLULE DEL GLOMERULO (Mesangiali; Endoteliali; Epiteliali)

AUMENTO MATRICE MESANGIALE

ISPESSIMENTO MEMBRANE BASALI

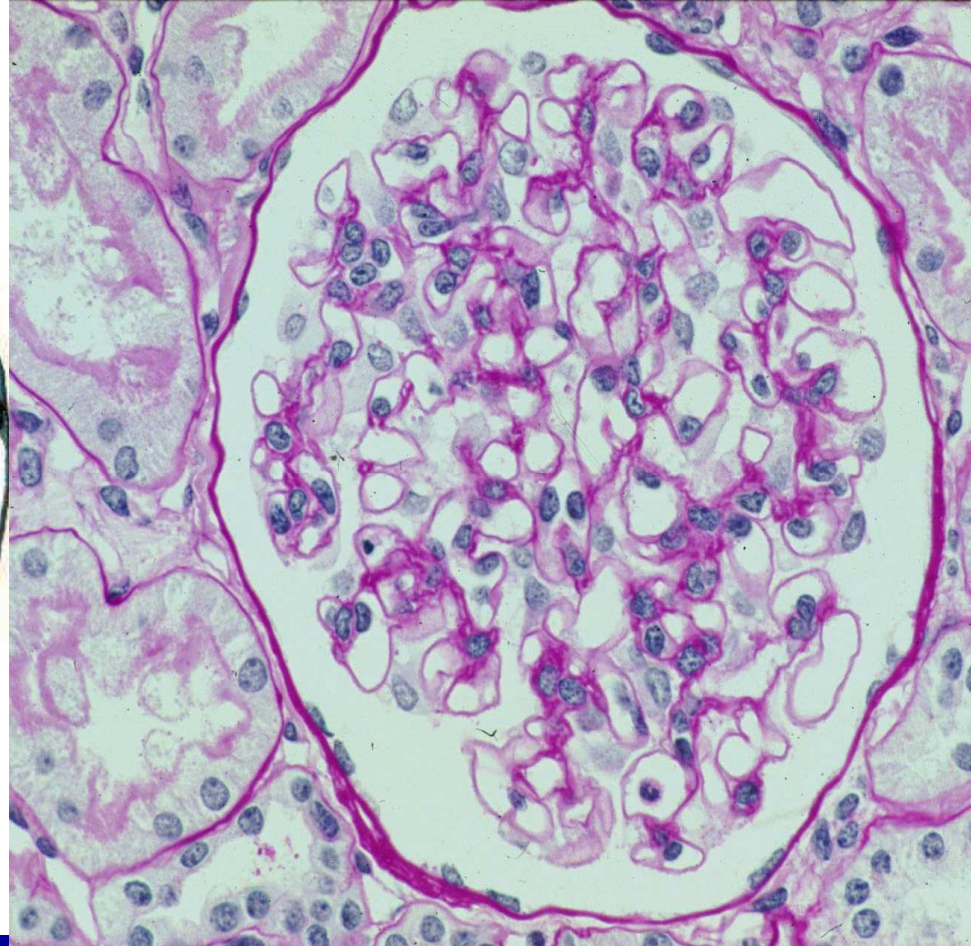
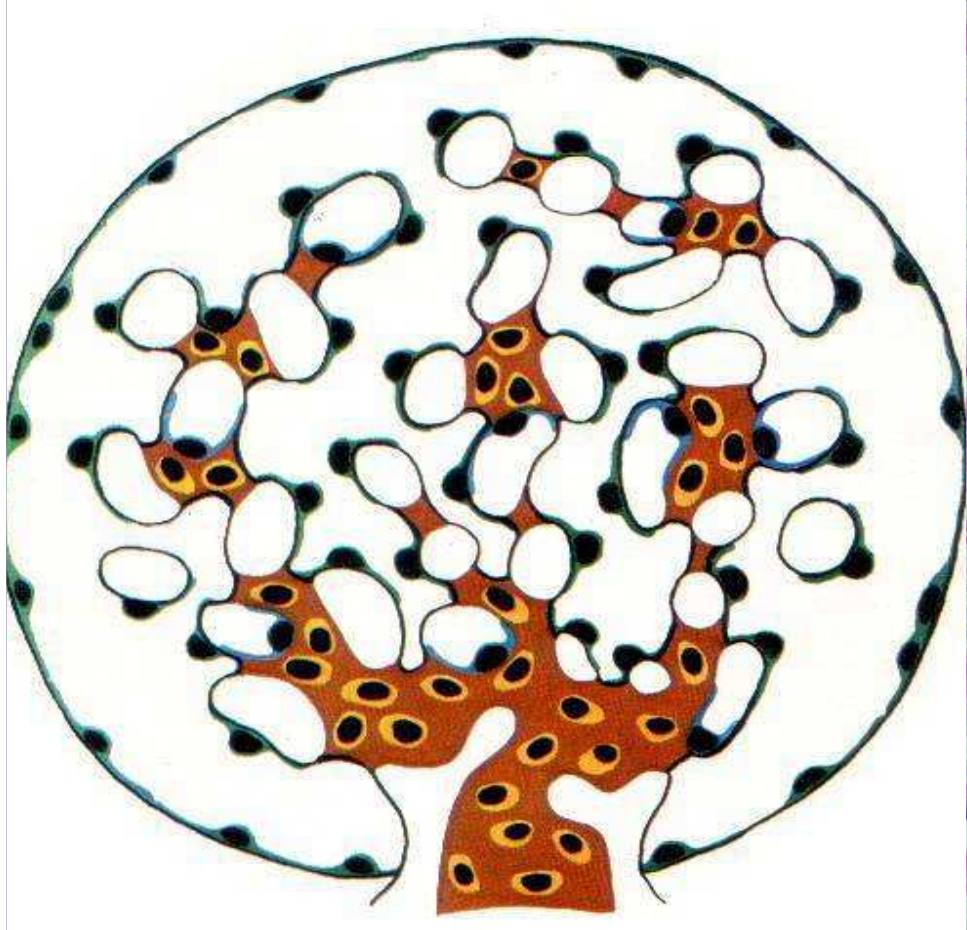
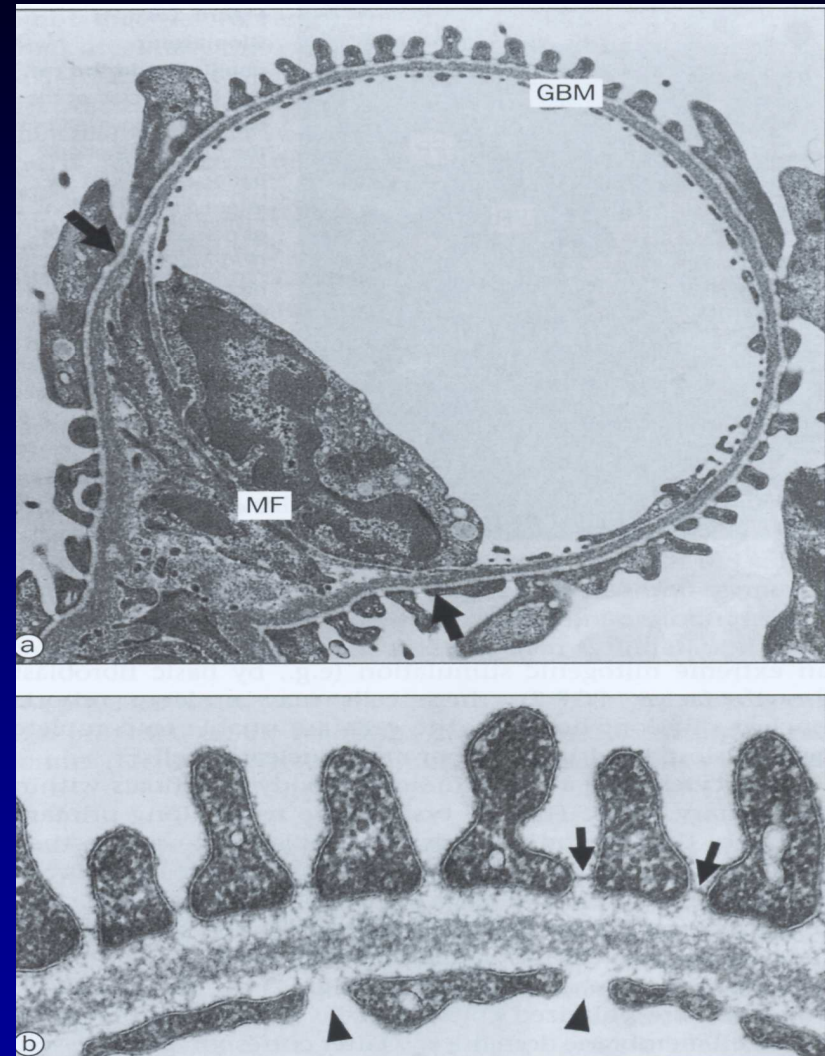
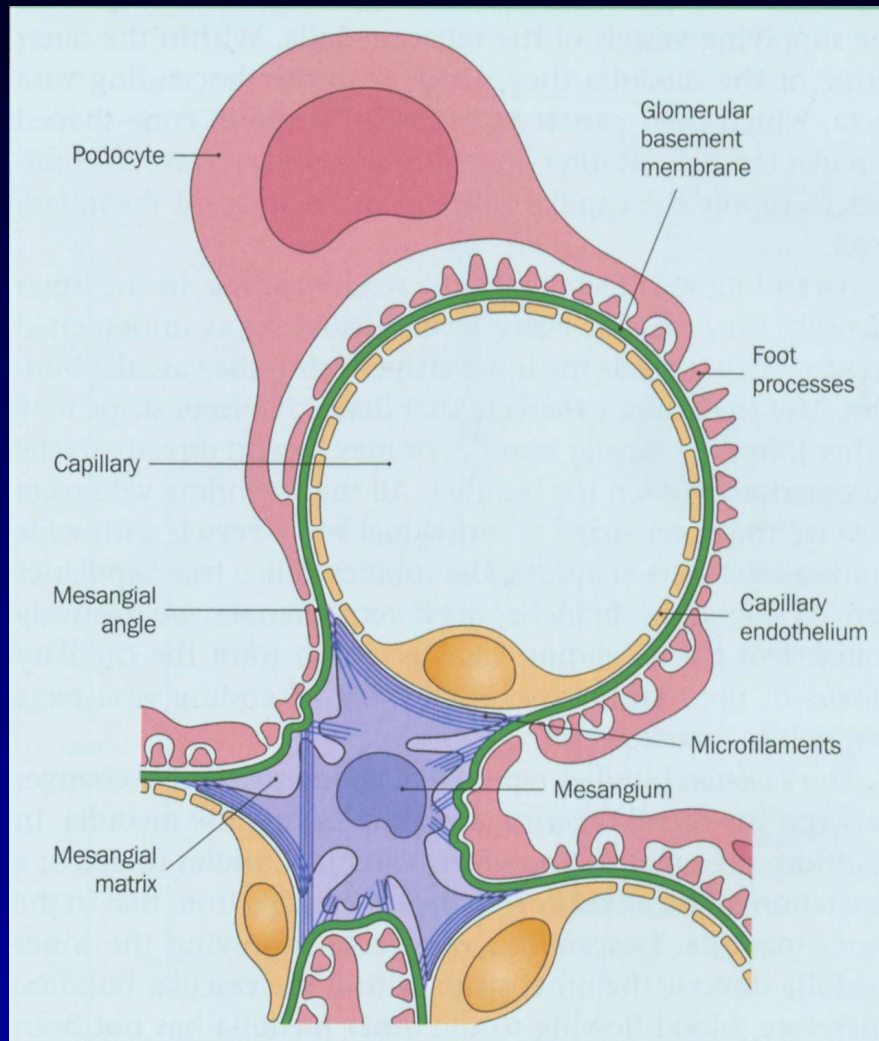
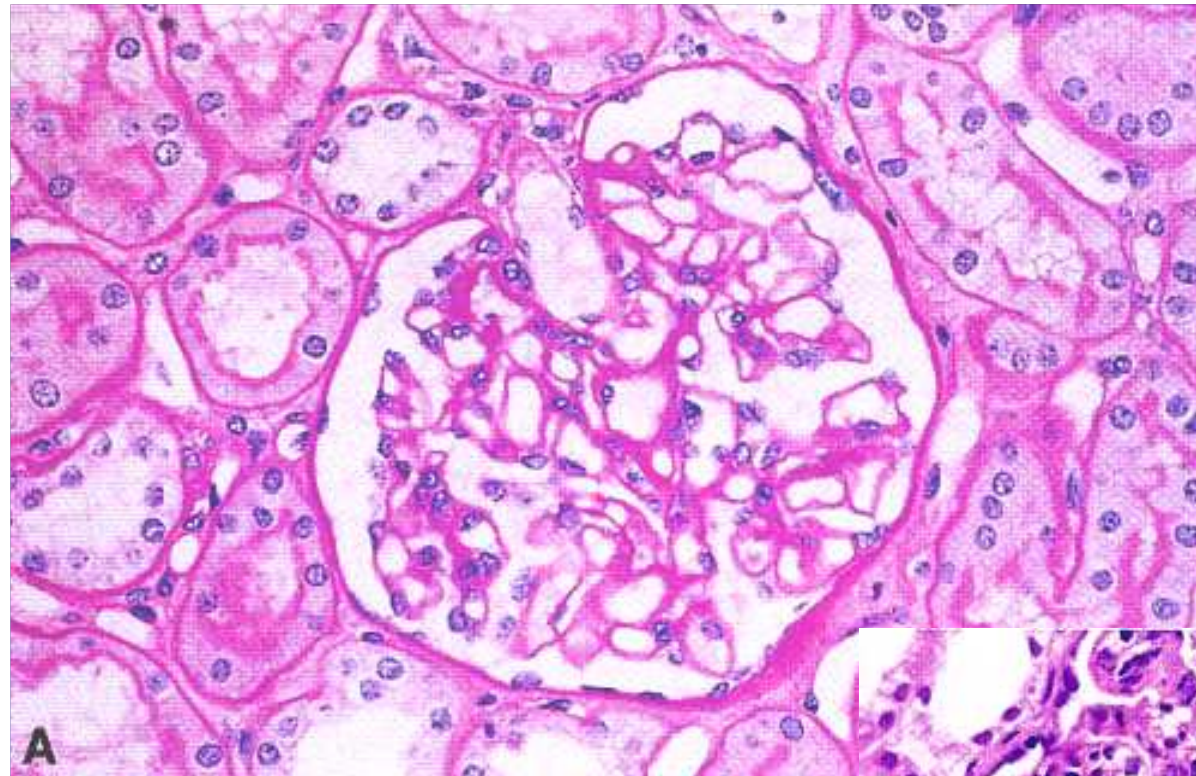
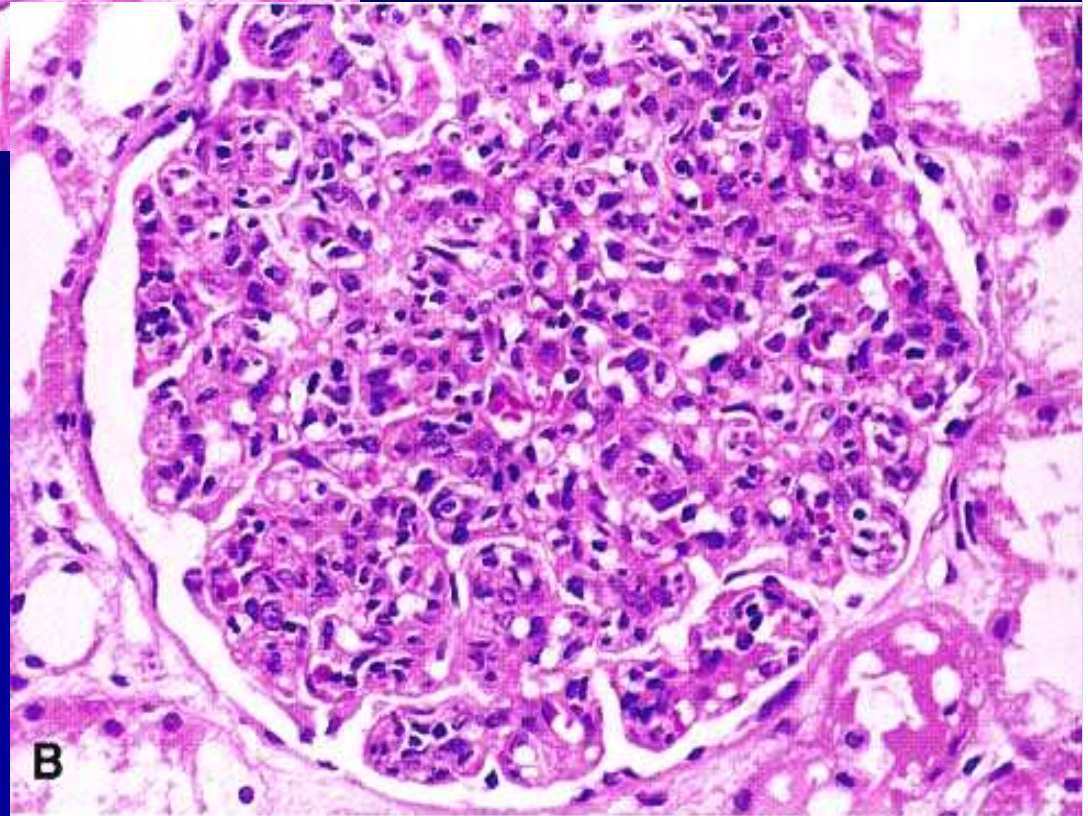
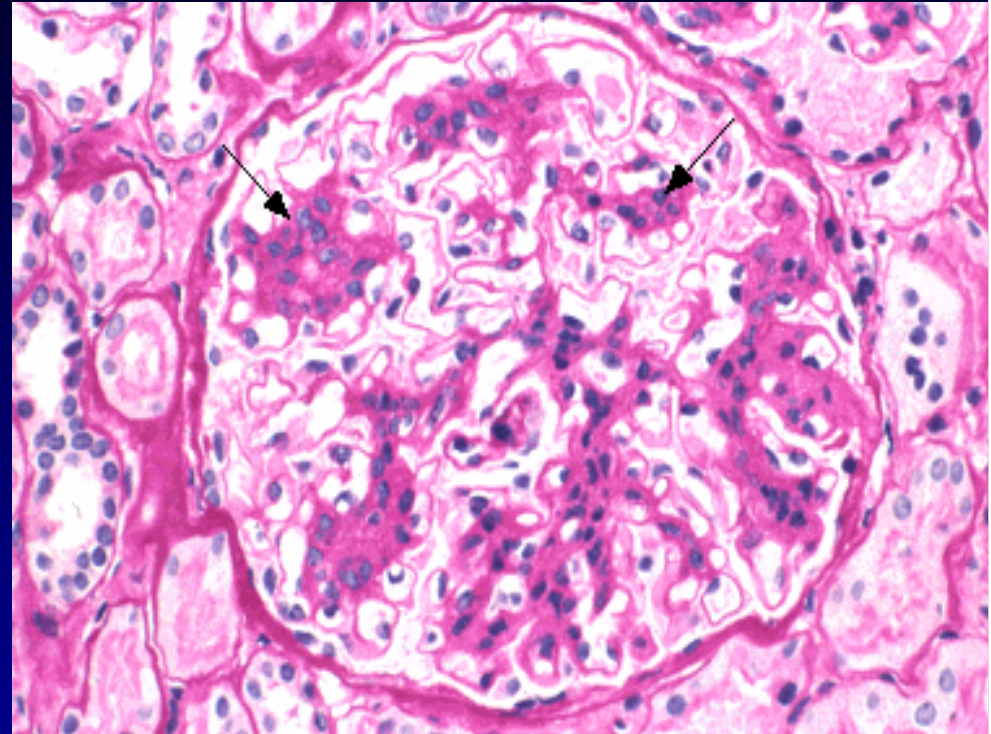
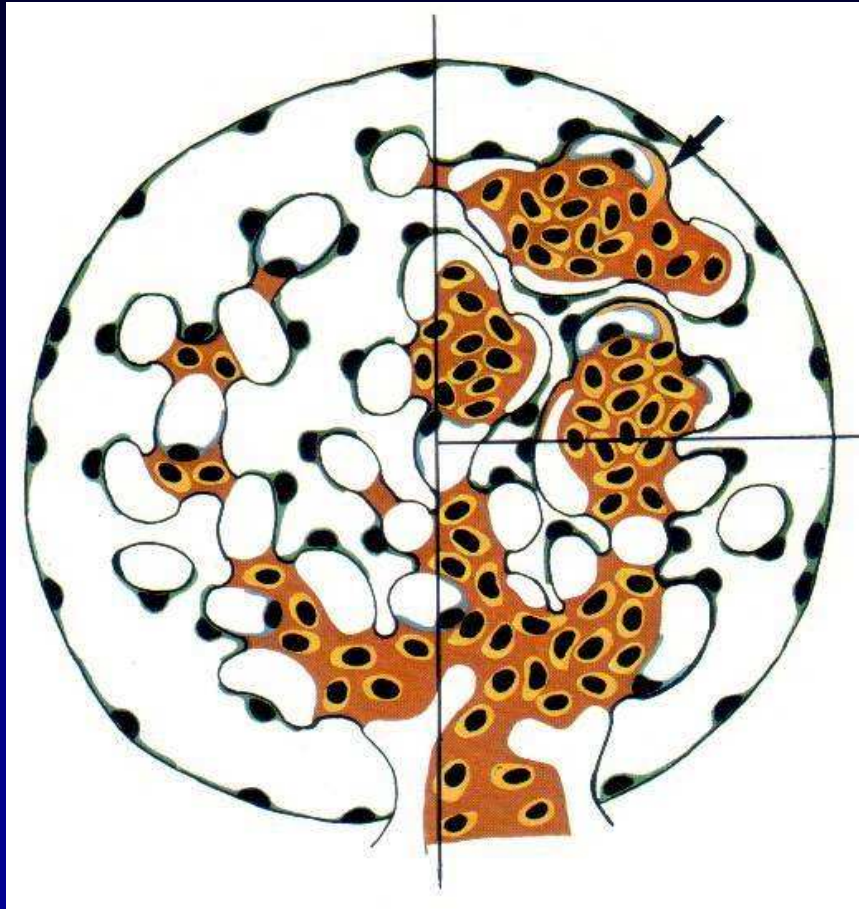
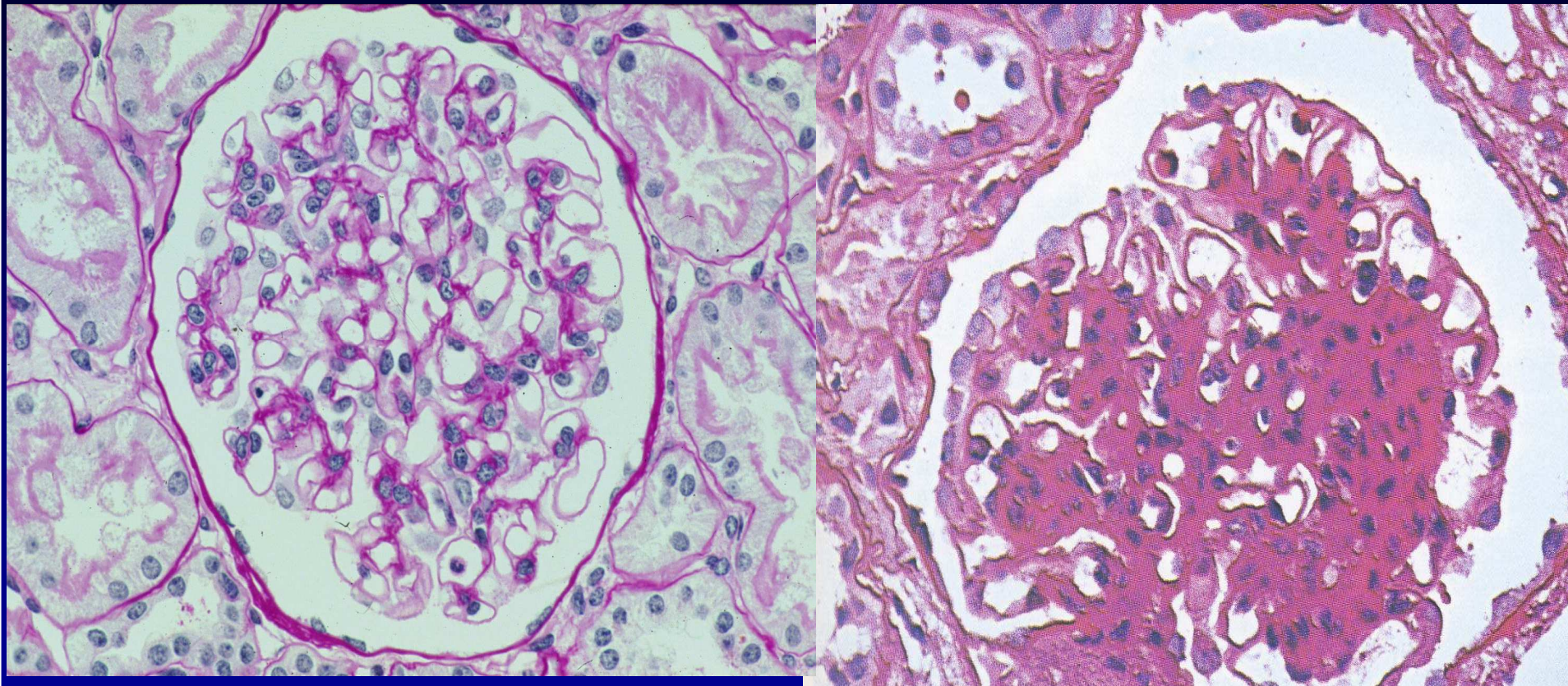
ROTTURA MEMBRANE BASALI

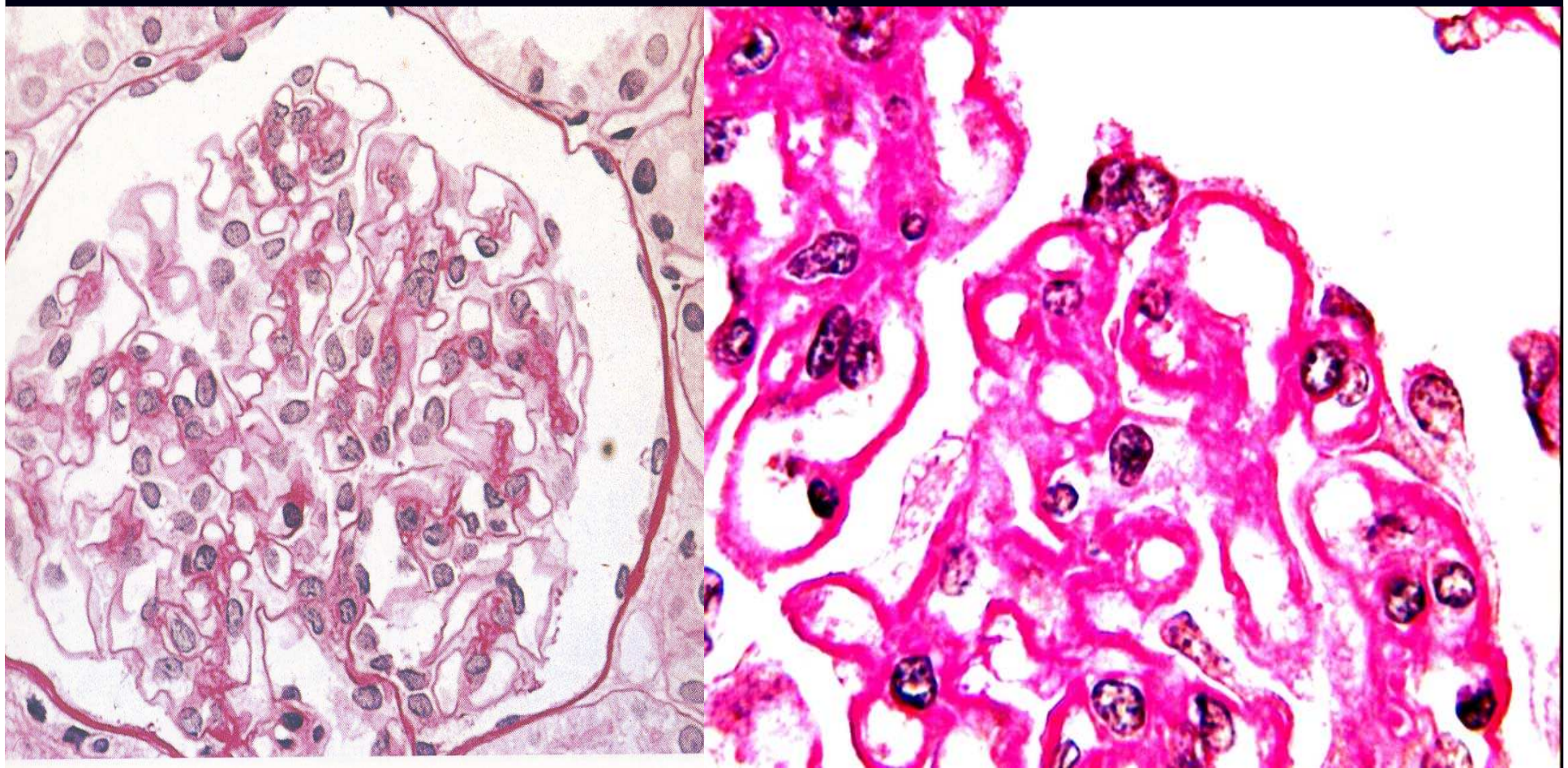
DANNO DEI PODOCITI

Lesioni elementari

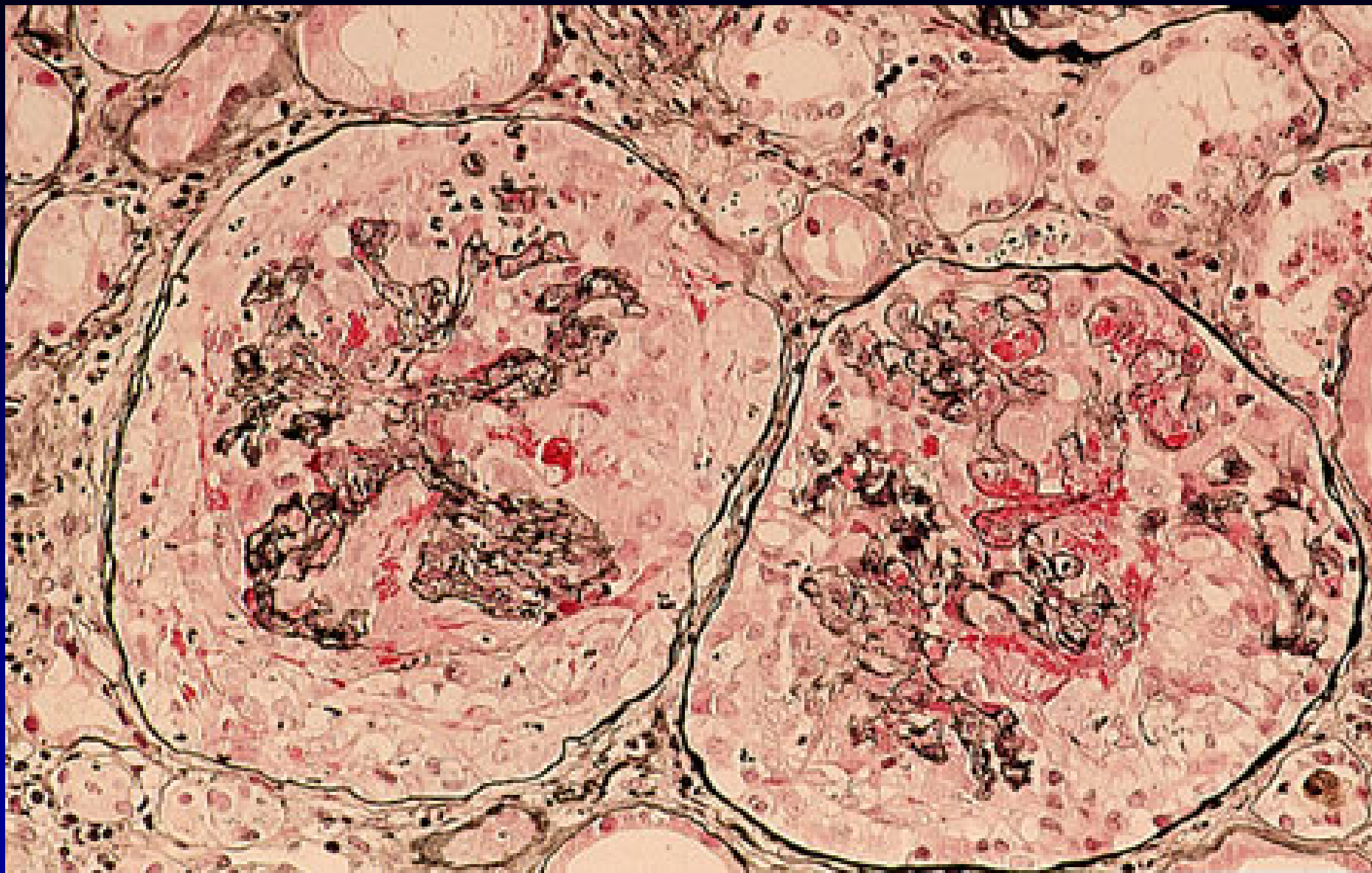
Glomerulo normale

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

A
← Glomerulo normale
Essudazione →
B

PROLIFERAZIONE MESANGIALE

Mesangial proliferative glomerulonephritis Light micrograph of a mesangial glomerulonephritis showing segmental areas of increased mesangial matrix and cellularity (arrows). This finding alone can be seen in many diseases, including lupus nephritis and IgA nephropathy. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Glomerulo normale

Aumento Matrice Mesangiale

normale

Ispessimento delle membrane basali

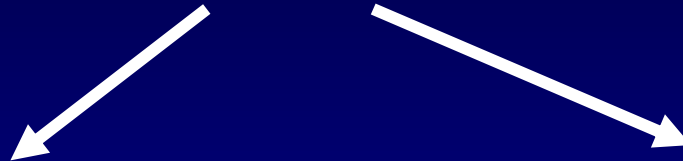
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITI

1) **PRIMITIVE**

2) **SECONDARIE**

3) **EREDITARIE**

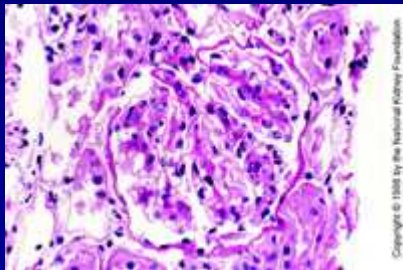
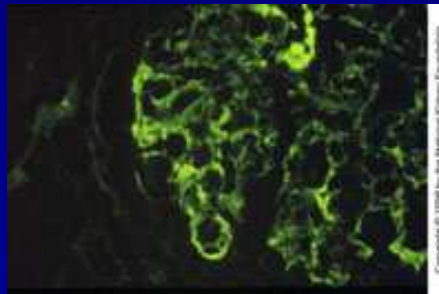
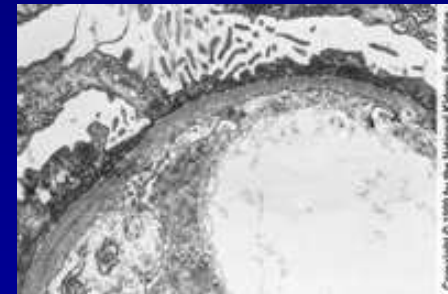
DIAGNOSTICA DELLE G. NEFRITI

VALUTAZIONE
CLINICO-LABORATORISTICA

G. NEFRITI
PRIMITIVE

G. NEFRITI
SECONDARIE

GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

LA **CLASSIFICAZIONE** DELLE G.NEFRITI PRIMITIVE E’ FATTA SU BASE **ISTOLOGICA**,CIOE’ SULLE **LESIONI GLOMERULARI** DOCUMENTATE CON LA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

CONTROINDICAZIONI ALLA BIOPSIA RENALE

- RENE UNICO (ad eccezione del rene trapiantato)
- ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE
- MALFORMAZIONI RENALI
- NEOPLASIE RENALI
- INFEZIONI - ASCESSI RENALI
- GRAVE IPERTENSIONE ARTERIOSA
- RENI GRINZI

COMPLICAZIONI DELLA BIOPSIA RENALE

• EMATURIA MACROSCOPICA	5 - 9%
• EMATOMI RENALI - PERIRENALI	1 - 3%
• FISTOLA ARTERO - VEÑOSA	15 - 18%
• NECESSITA' DI INTERVENTI CHIRURGICI	1/500 1/1000 biopsie
• NEFRECTOMIA	1/2000 1/5000 biopsie

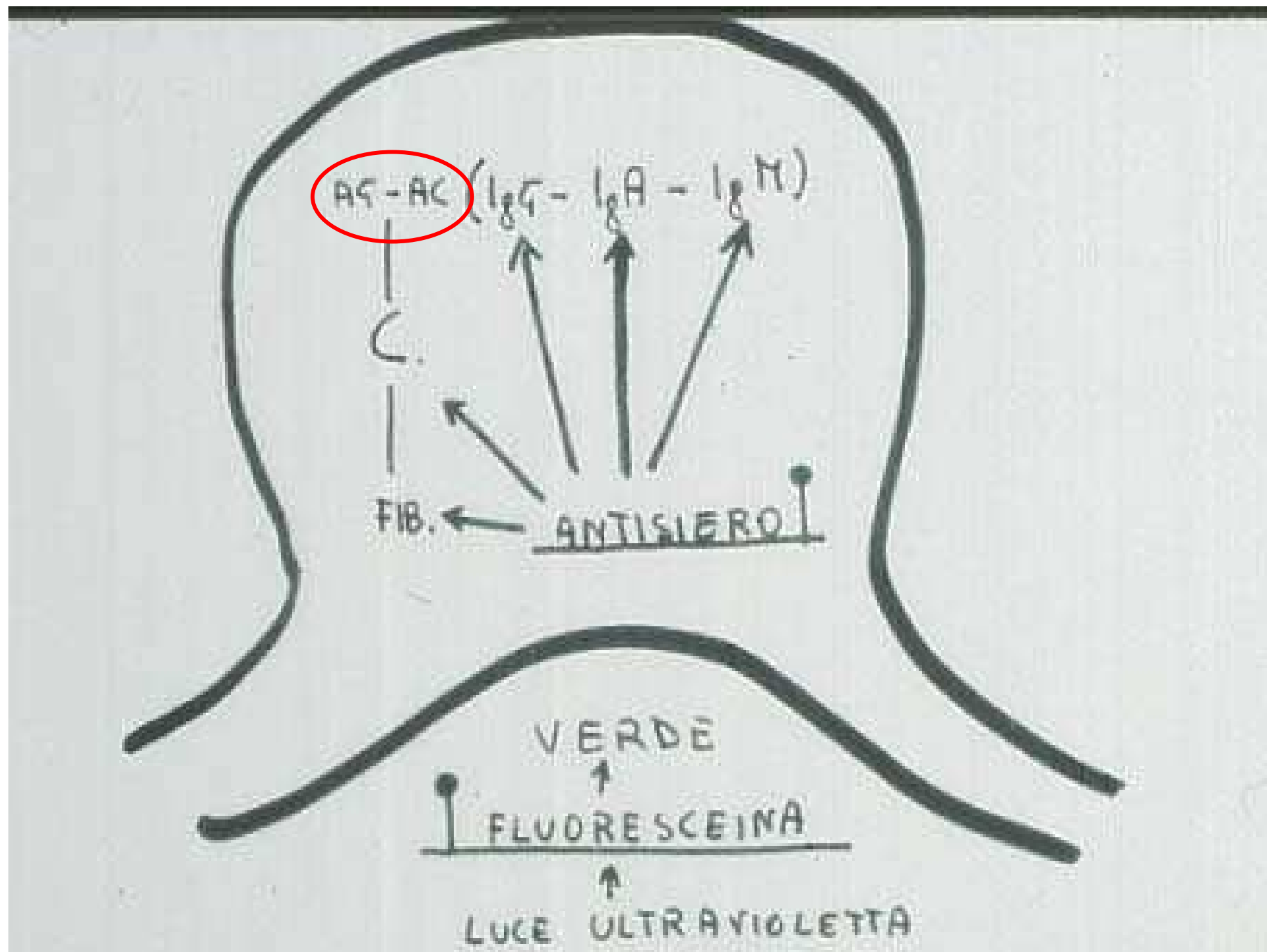
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

immunofluorescenza

Evidenziare con metodi istochimici la eventuale

deposizione a livello del parenchima renale di

Immunoglobuline e/o frazioni del complemento

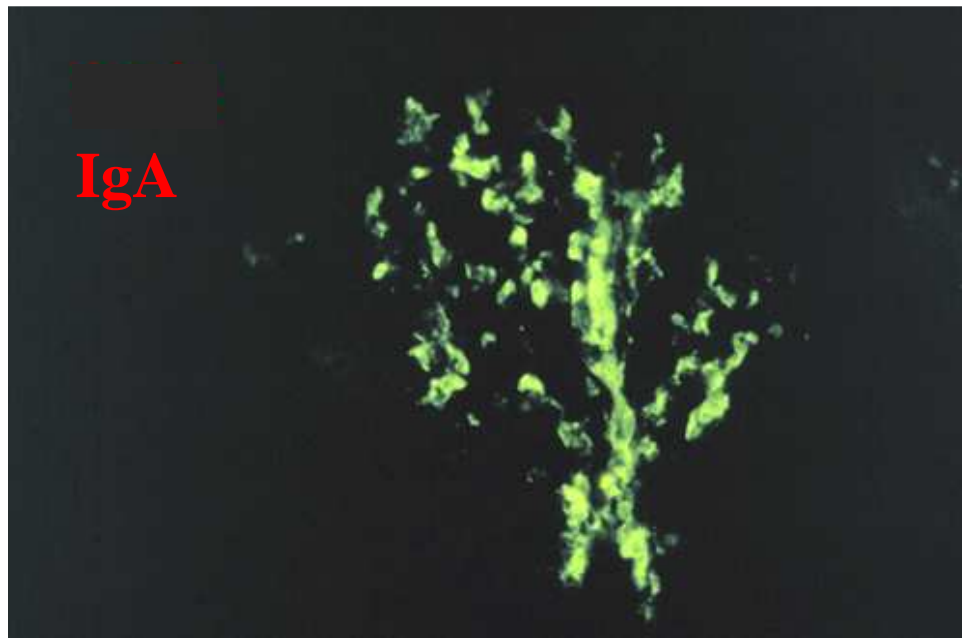
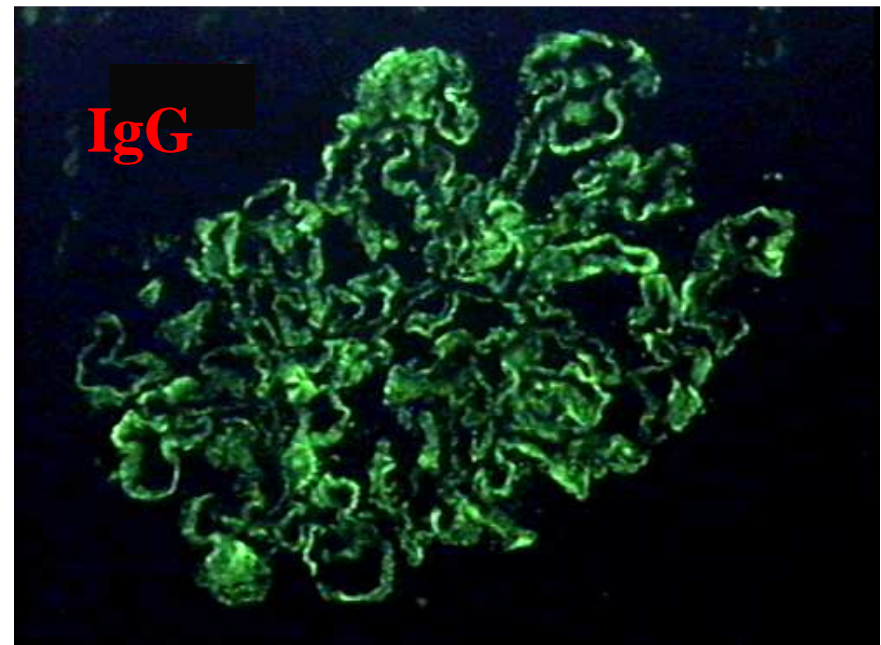
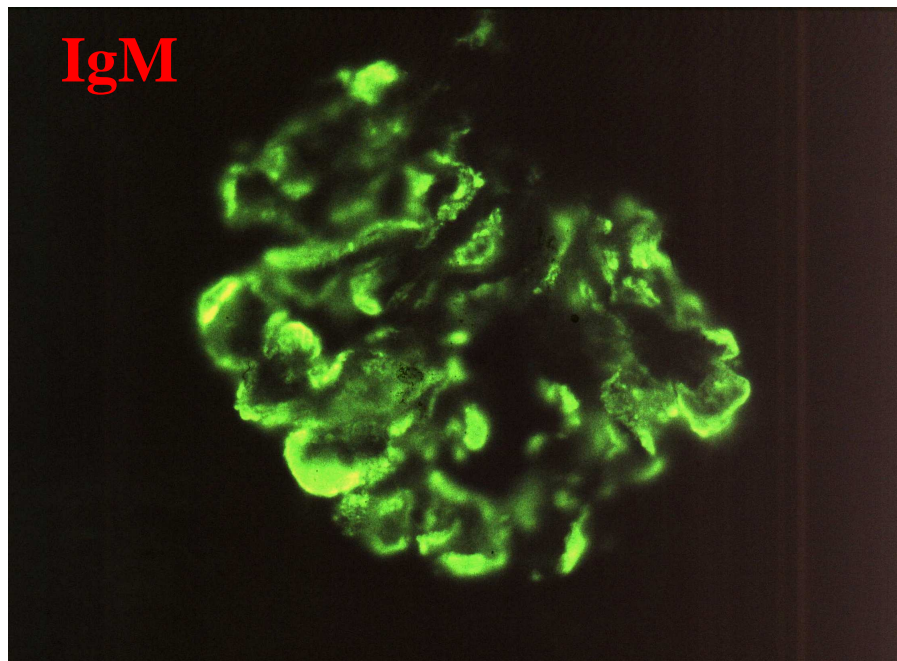
AG - AC (IgG - IgA - IgM)
C.
FIB.
ANTISIERO
VERDE
FLUORESCEINA
LUCE ULTRAVIOLETTA

INFORMAZIONI DELLA IMF NELLA DIAGNOSTICA DELLE G.NEFRITI

1) SE VI E’ UNA PATOGENESI IMMUNOLOGICA

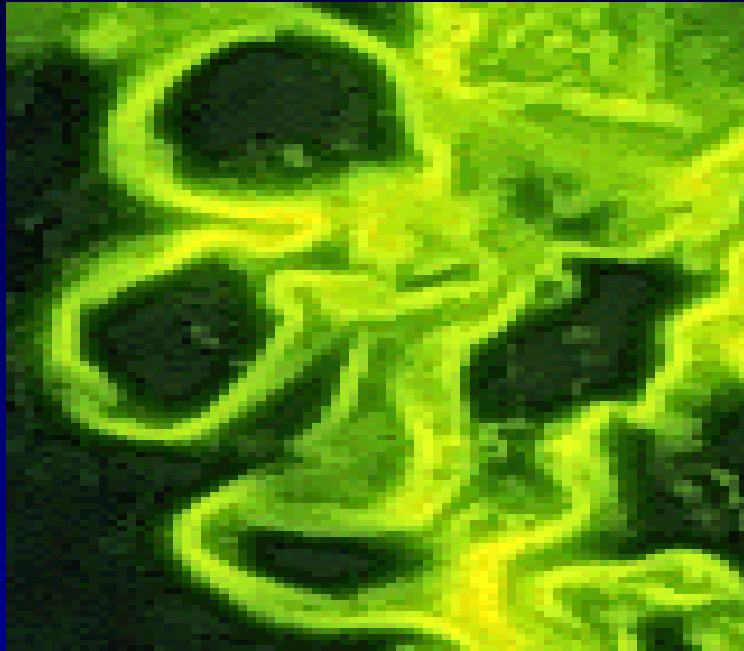
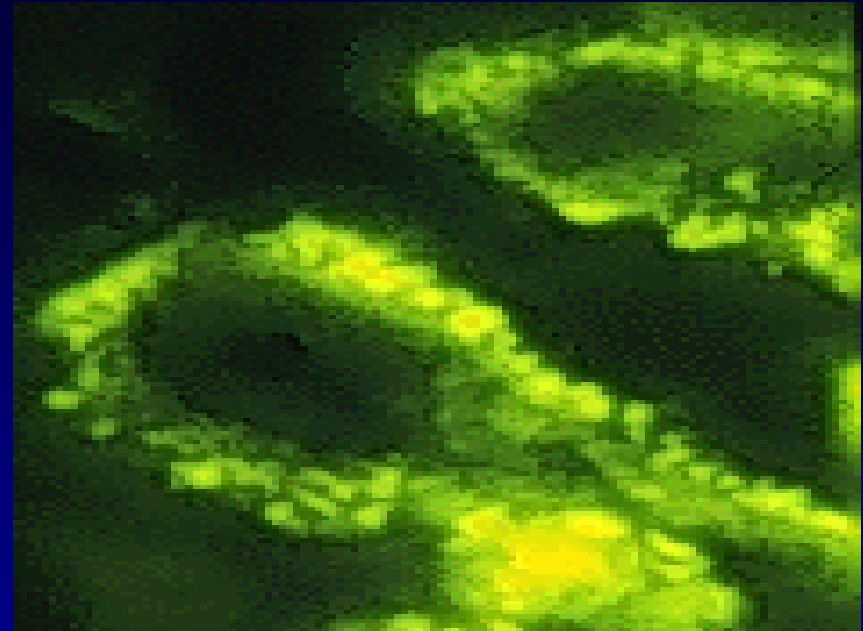
2) IL TIPO DI PATOGENESI

3) LA SEDE DI DEPOSIZIONE

IMMUNOFLUORESCENZA E DIAGNOSTICA DELLE G.NEFRITI

	ASPETTO	SEDE
*DA IMMUNOCOMPLESSI	Granulare	Mesangiale Sottoendoteliale Sottoepiteliale
*DA AUTO-ACPI ANTI MBG	Lineare	Lungo mbg

mesangiale

sottoepiteliale

← sottoendoteliale

G. nefriti da immunocomplessi

G. Nefrite da Auto-Acpi (IMF lineare)

Immunofluorescenza lineare

Immunofluorescenza granulare

VARI MECCANISMI DI DANNO GLOMERULARE

↓

ESSUDAZIONE (presenza nei lumi capillari di PMN o Monociti)

PROLIFERAZIONE CELLULE DEL GLOMERULO (Mesangiali;Endoteliali;Epiteliali)

AUMENTO MATRICE MESANGIALE

ISPESSIMENTO MEMBRANE BASALI

ROTTURA MEMBRANE BASALI

DANNO DEI PODOCITI

LESIONI ELEMENTARI

- **Diffuso vs focale** : lesione > 80% dei glomeruli vs lesione in <50% dei glomeruli

- **Globale vs segmentale**: lesione di tutto il glomerulo vs lesione parziale

Churg, II ed

LA VARIA PRESENZA E COMBINAZIONE DI QUESTE LESIONI PORTA A DIFFERENTI QUADRI DI PATOLOGIA GLOMERULARE CHE VENGONO DEFINITI CON DIVERSE DENOMINAZIONI

CLASSIFICAZIONE DELLE G.NEFRITI PRIMITIVE

A) LESIONI GLOMERULARI MINIME

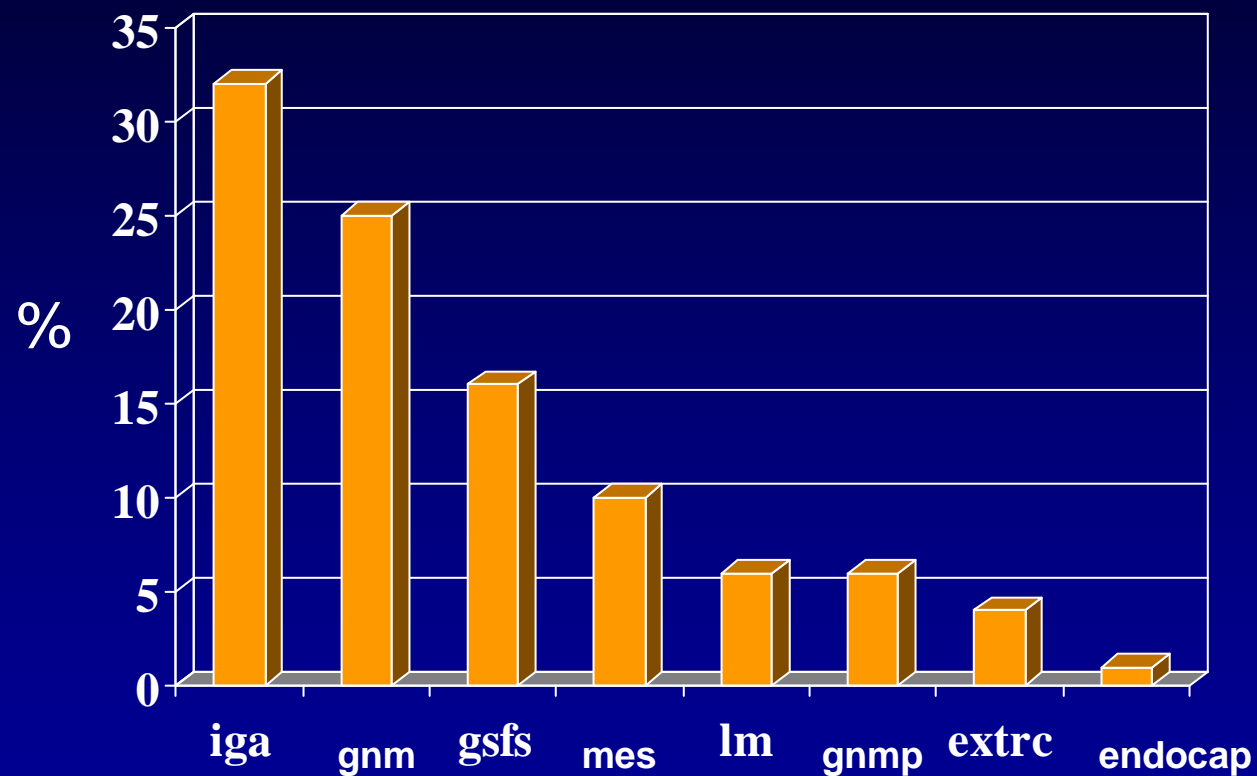
B) LESIONI GLOMERULARI FOCALI E SEGMENTALI

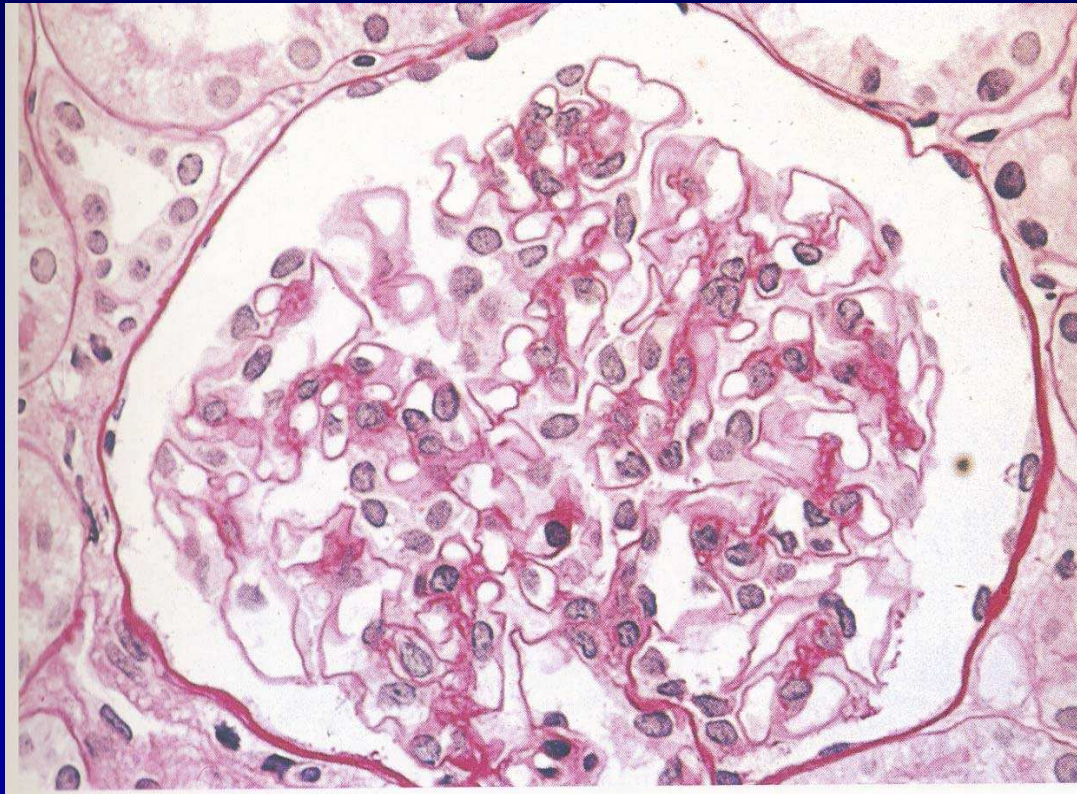
-Glomerulosclerosi focale e segmentale

C) LESIONI GLOMERULARI DIFFUSE

-Glomerulonefrite Membranosa
-Nefropatia da IgA
-Glomerulonefrite Proliferativa Mesangiale
-Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa (Tipo I e Tipo II)
-Glomerulonefrite Proliferativa Extracapillare
-Glomerulonefrite Proliferativa Endocapillare

REGISTRO TRIVENETO BIOPSIE RENALI (1998-2004)
FREQUENZA GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

MICROSCOPIA OTTICA

- **Glomeruli normali**

GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

MICROSCOPIA OTTICA

- **Glomeruli normali**

IMF

- **Negativa**

GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

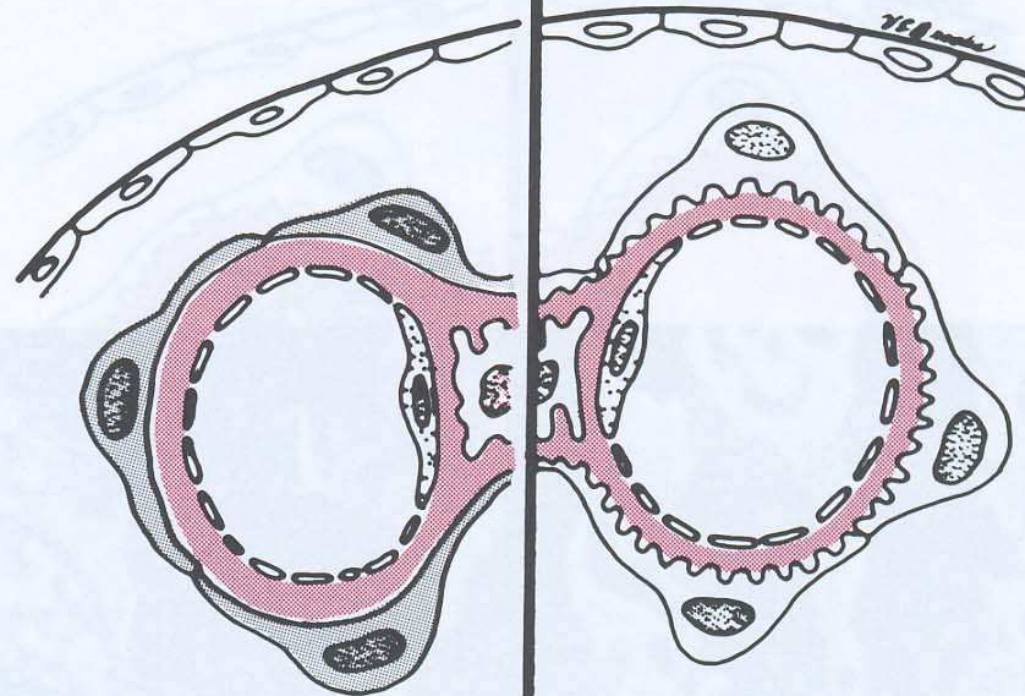
MICROSCOPIA OTTICA

- Glomeruli normali

IMF

- Negativa

ME

- Fusione processi pedicillari

LESIONI GLOMERULARI MINIME

Rene normale
Lesioni glomerulari minime

PATOGENESI DELLA G. NEFRITE A LESIONI MINIME

VIRUS ??????

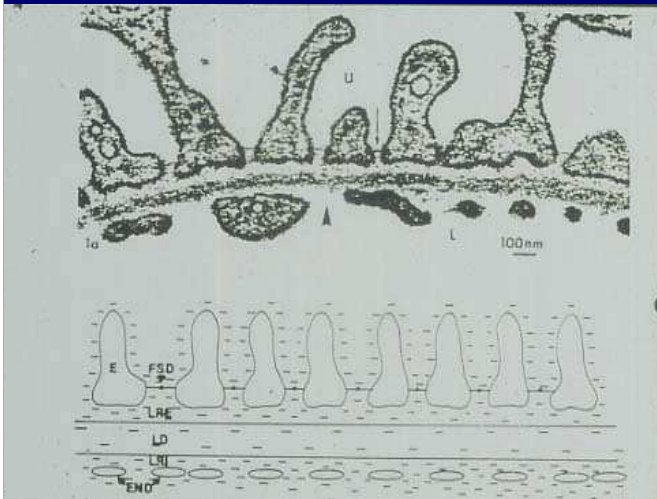
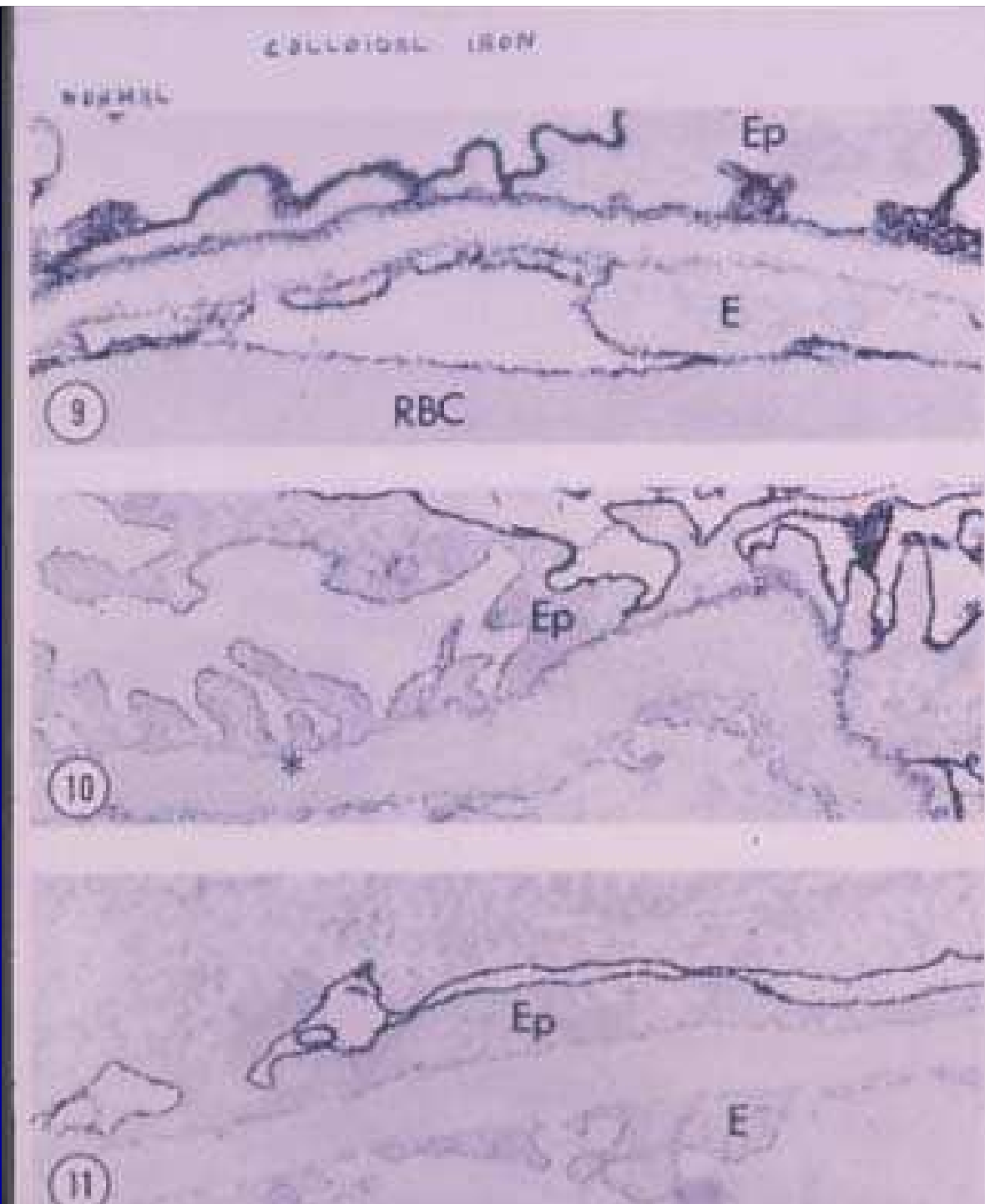
ALTERAZIONI T LINFOCITI

>PRODUZIONE LINFOCHINE

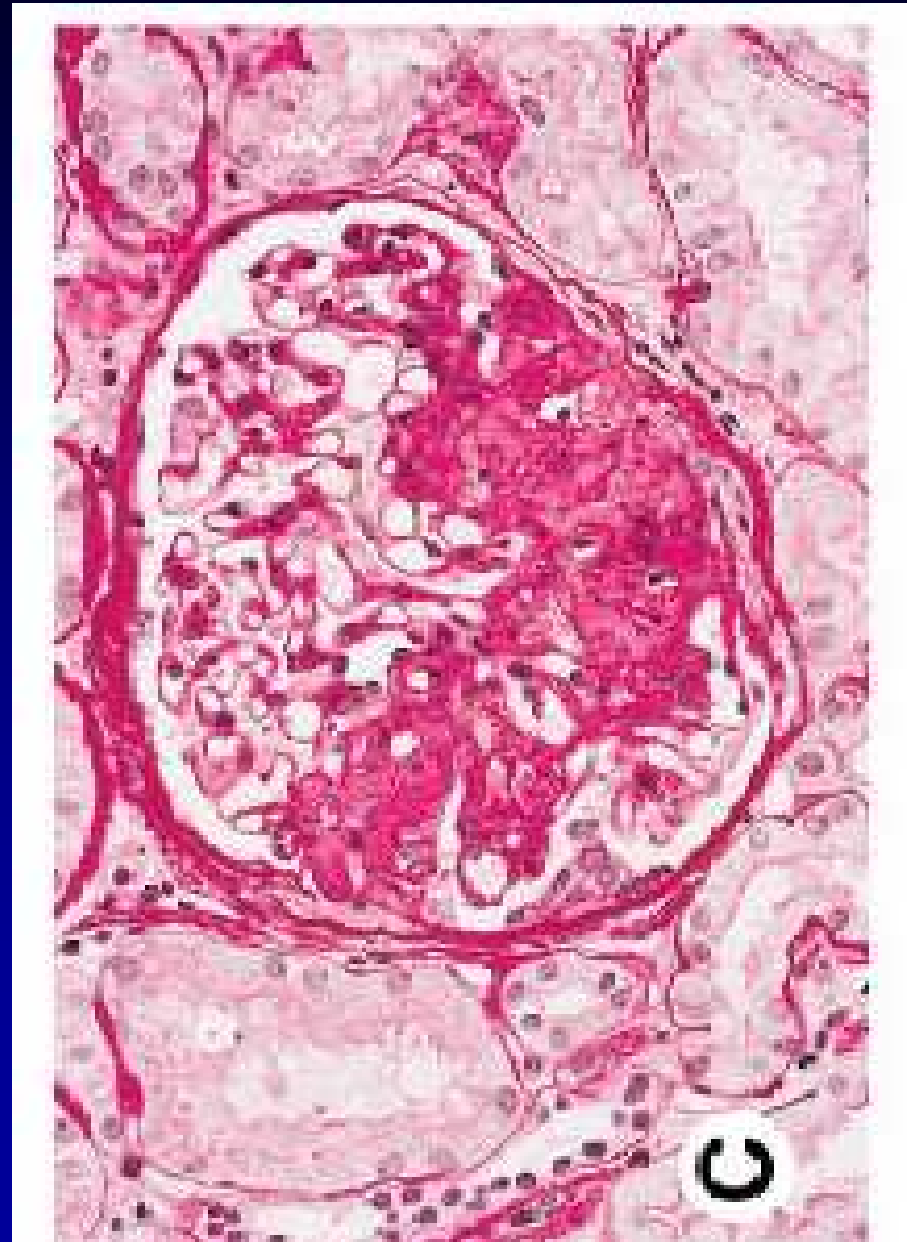
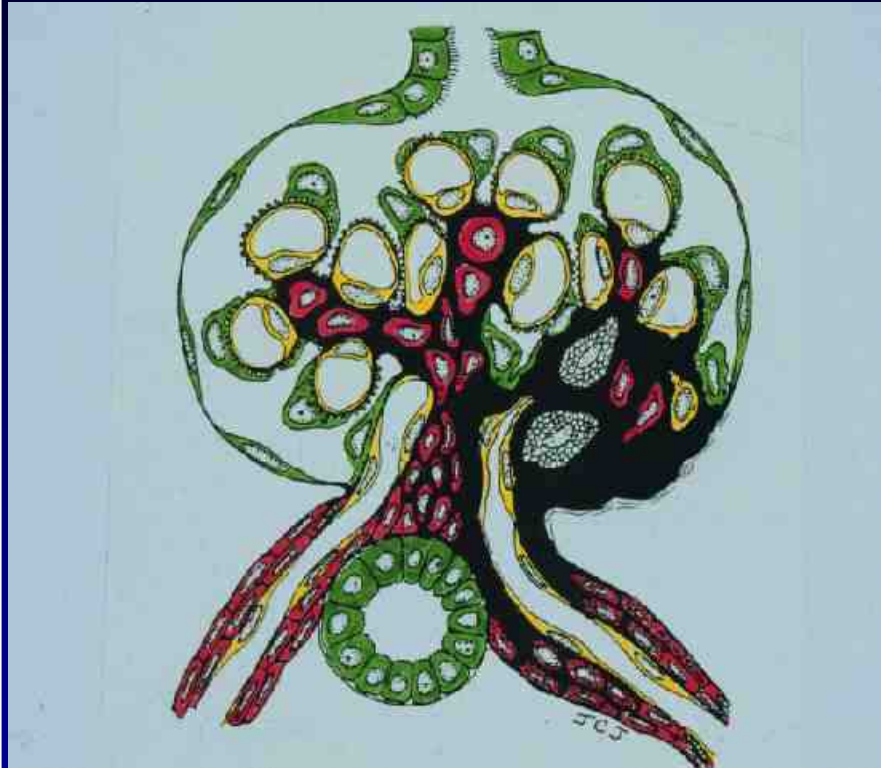
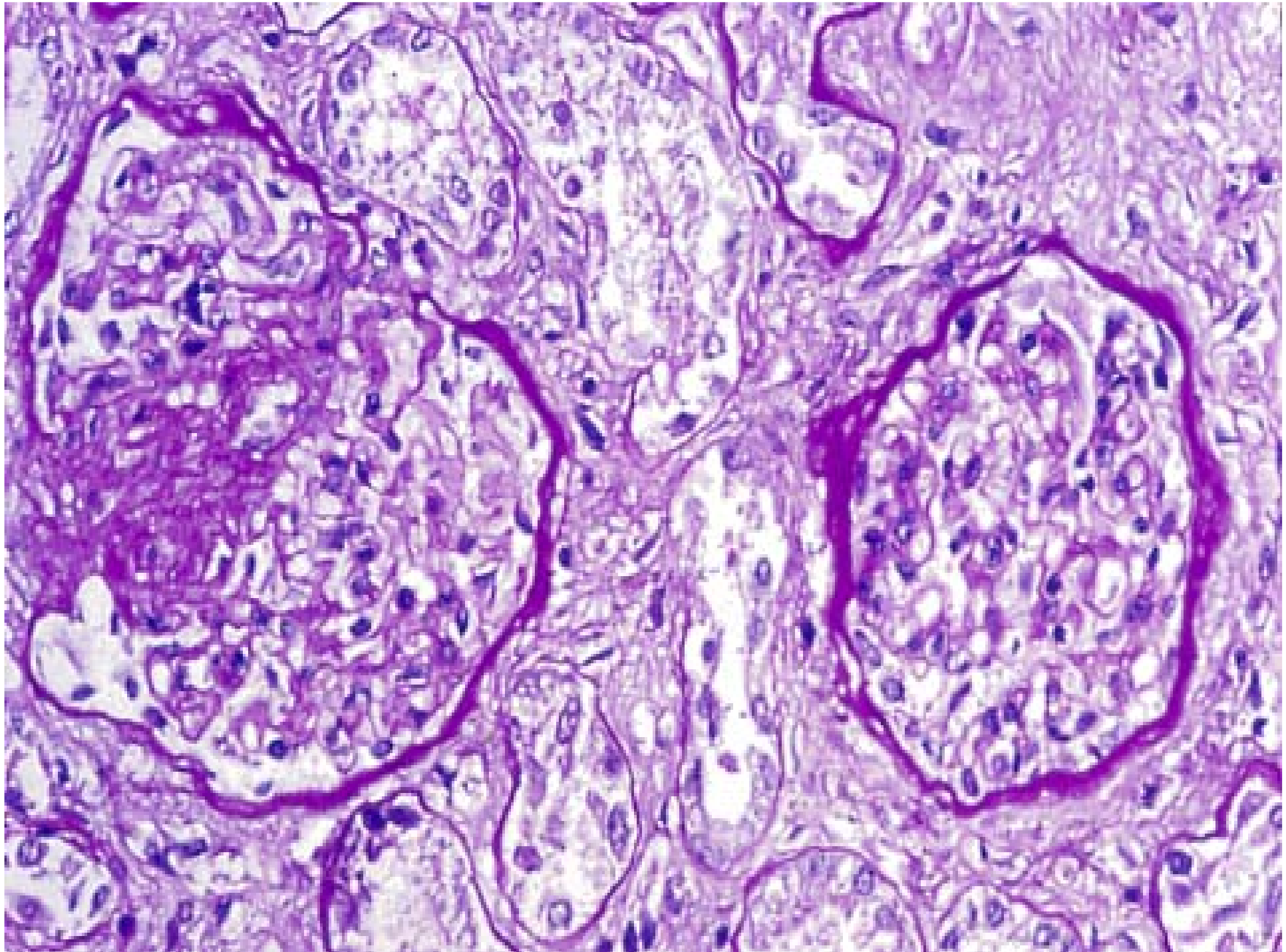
°AUMENTO PERMEABILITA' DELLA M.B.

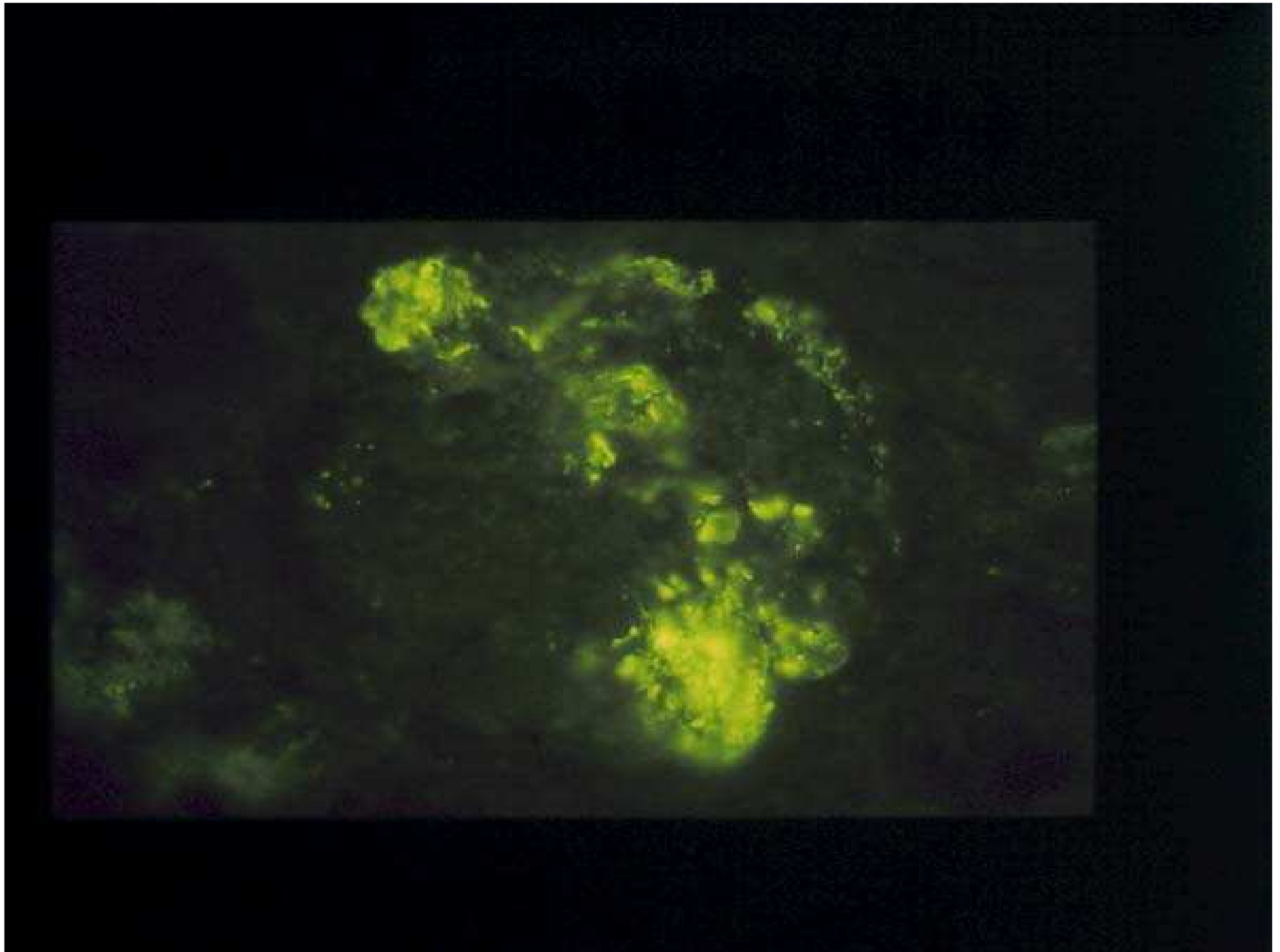
°PERDITA CARICHE ANIONICHE DEL RIVESTIMENTO EPITELAILE

FUSIONE PODOCITI

COLLOIDAL IRON
Ep
E
9
RBC
Ep
10
Ep
E
11

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

M.O. = Zone di sclerosi focali e segmentali

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

M.O. = Zone di sclerosi focali e segmentali

IMF = Depositi segmentali di IgM e C3

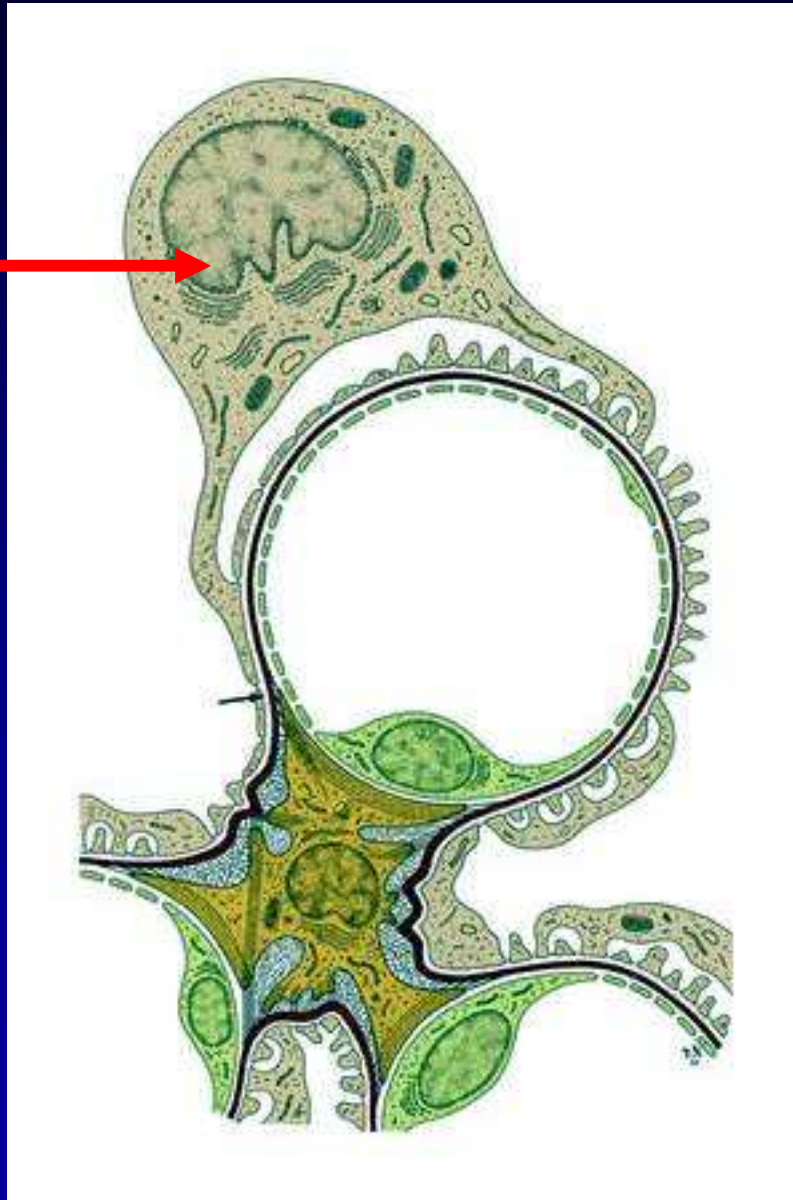
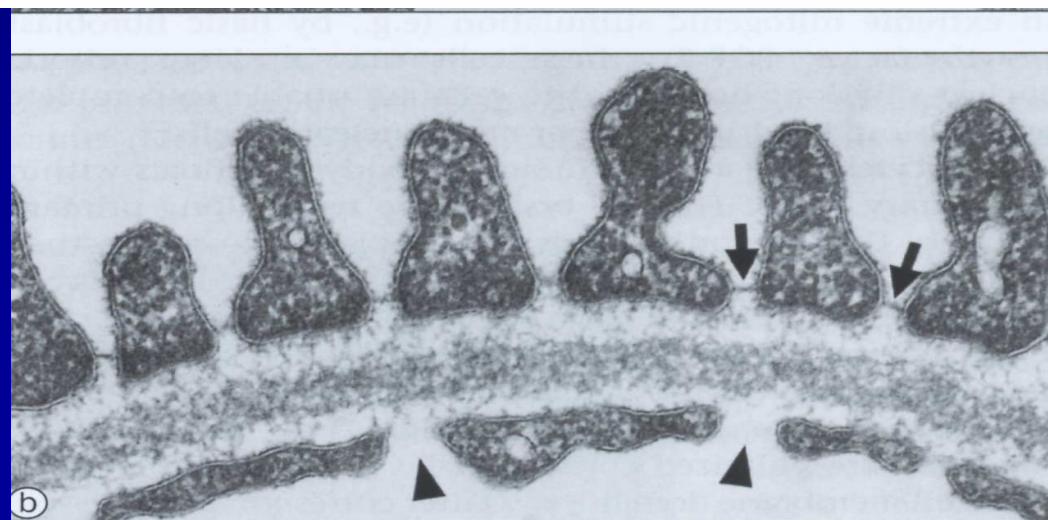
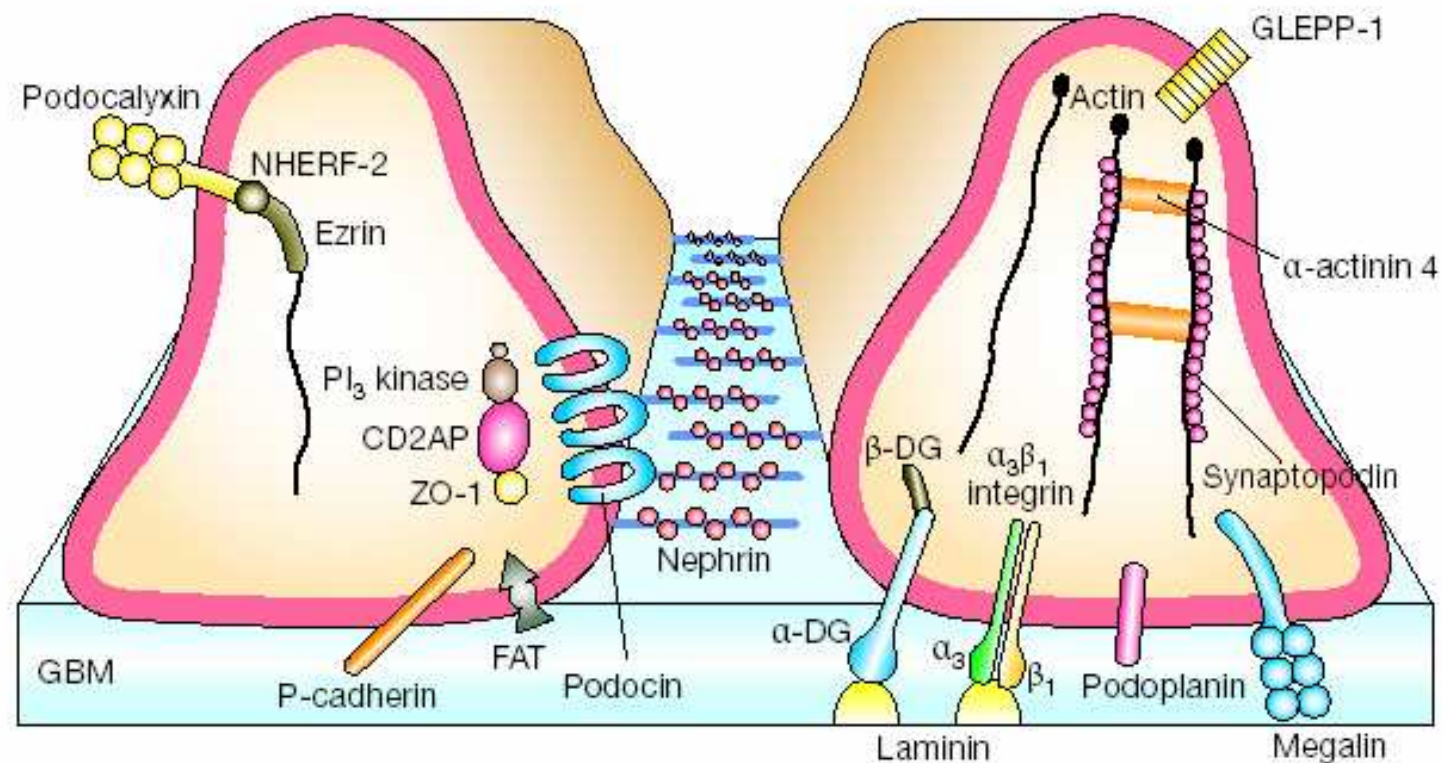
GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

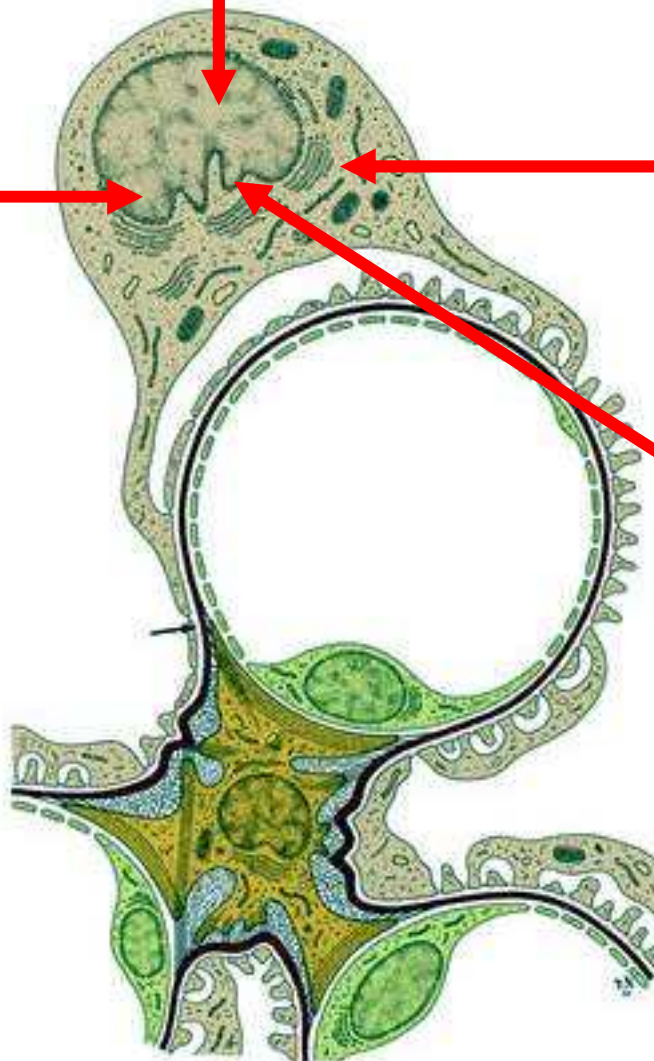
M.O. = Zone di sclerosi focali e segmentali

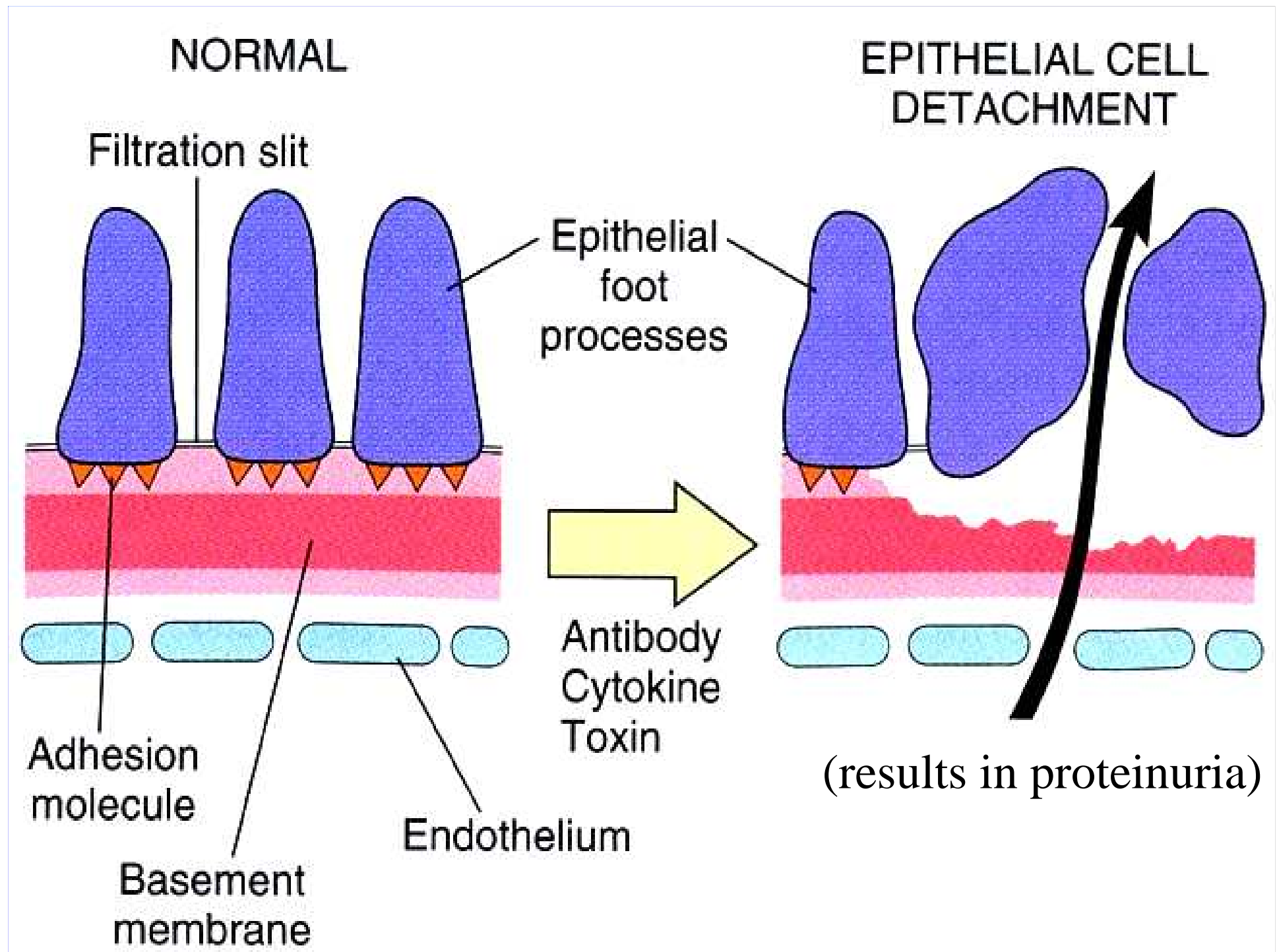
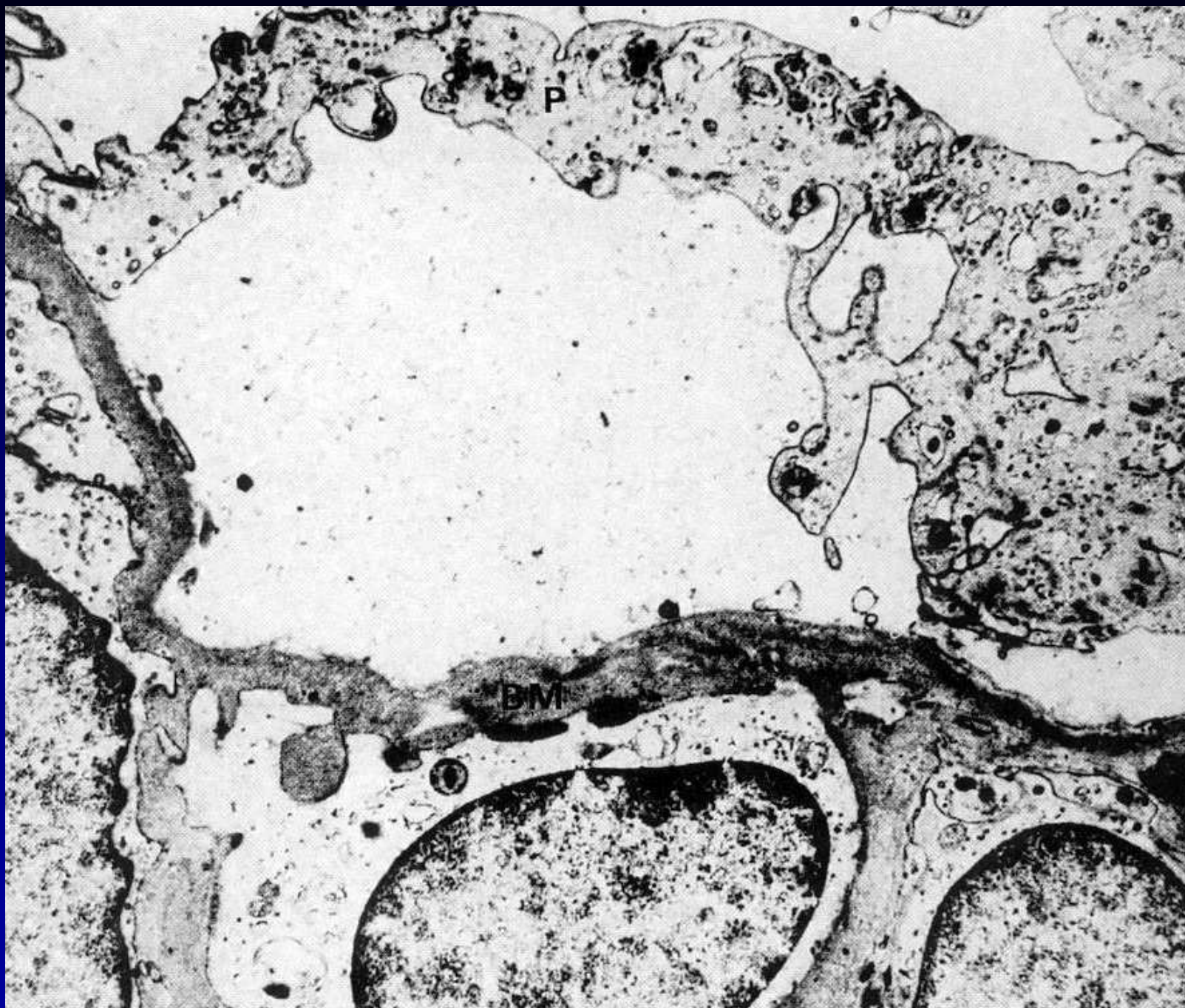
IMF = Depositi segmentali di IgM e C3

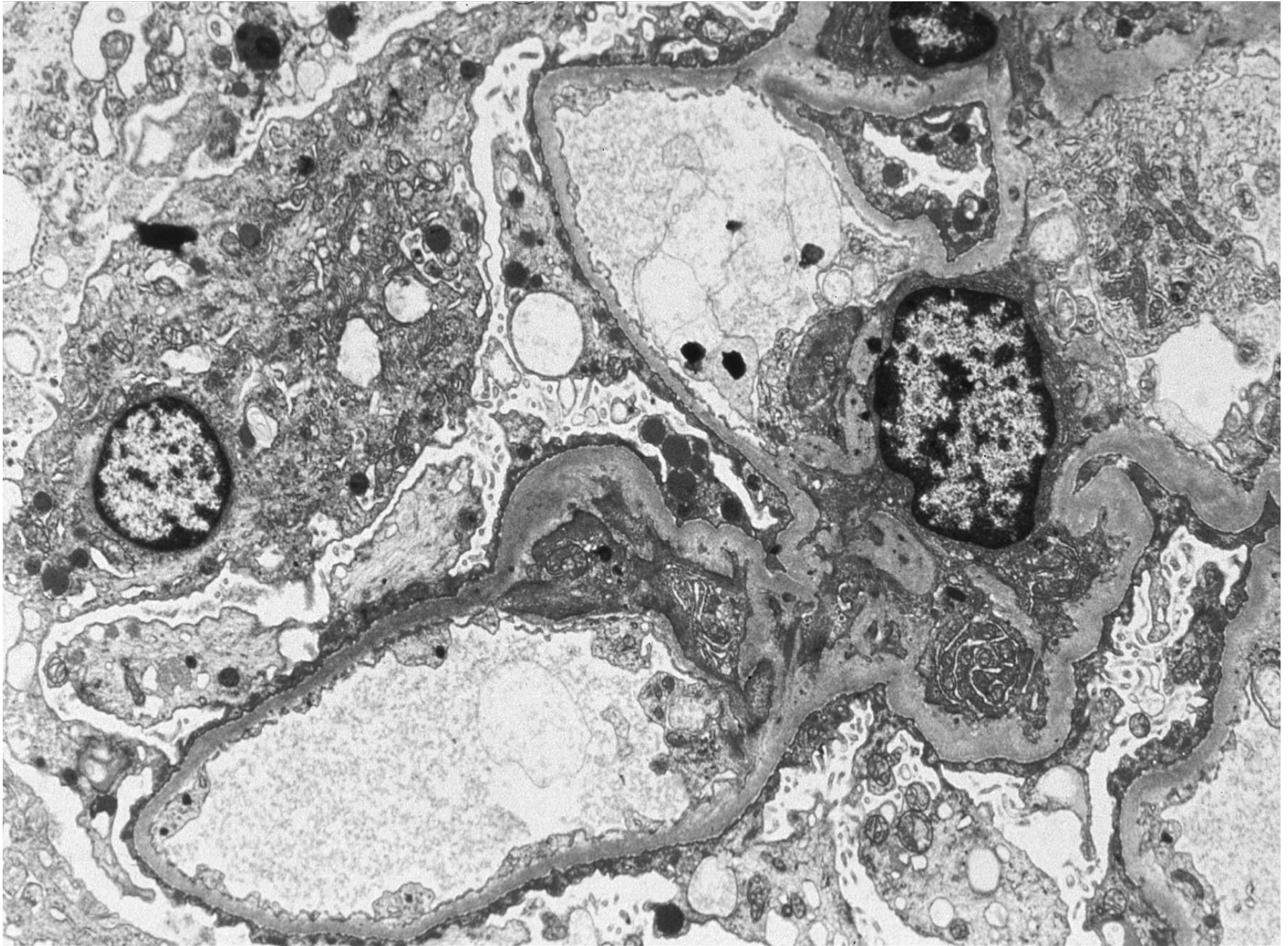
M.E. = Fusione e necrosi dei podociti

IL COMUN DENOMINATORE DI TUTTE LE FORME DI GSFS E' UN DANNO PODOCITARIO

MUTAZIONI GENETICHE :
- Nefrina
- Podocina
- CD2AP
- Alfa-Actinina-4

LINFOCHINE

MUTAZIONI GENETICHE :
- -Nefrina
- -Podocina
- -CD2AP
- -Alfa-Actinina-4

VIRALI :
- -HIV
- -Parvovirus
- -Simian virus SV40

TOSSICI:
- -Adriamicina
- -Puromicina
- -Eroina
- -Pamidronato
- -Tossici ambientali(?)

NORMAL
EPITHELIAL CELL DETACHMENT
Filtration slit
Epithelial foot processes
Antibody
Cytokine
Toxin
(results in proteinuria)
Adhesion molecule
Basement membrane
Endothelium

P
BM

P
BMM
MM
BM

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

M.O.

ALTERAZIONI DELLA MEMBRANA BASALE GLOMERULARE : “spikes “ e ispessimenti più o meno accentuati secondo lo stadio di lesione

I.M.F. DEPOSITI DIFFUSI GRANULARI SOTTO-EPITELIALI DI IgG E C3

M.E. DEPOSITI SOTTOEPITELIALI
SPIKES
ISPESSIMENTO MEMBRANA BASALE

LA MALATTIA EVOLVE IN 4 STADI

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI
FORMAZIONE IN SITU DEGLI IMC

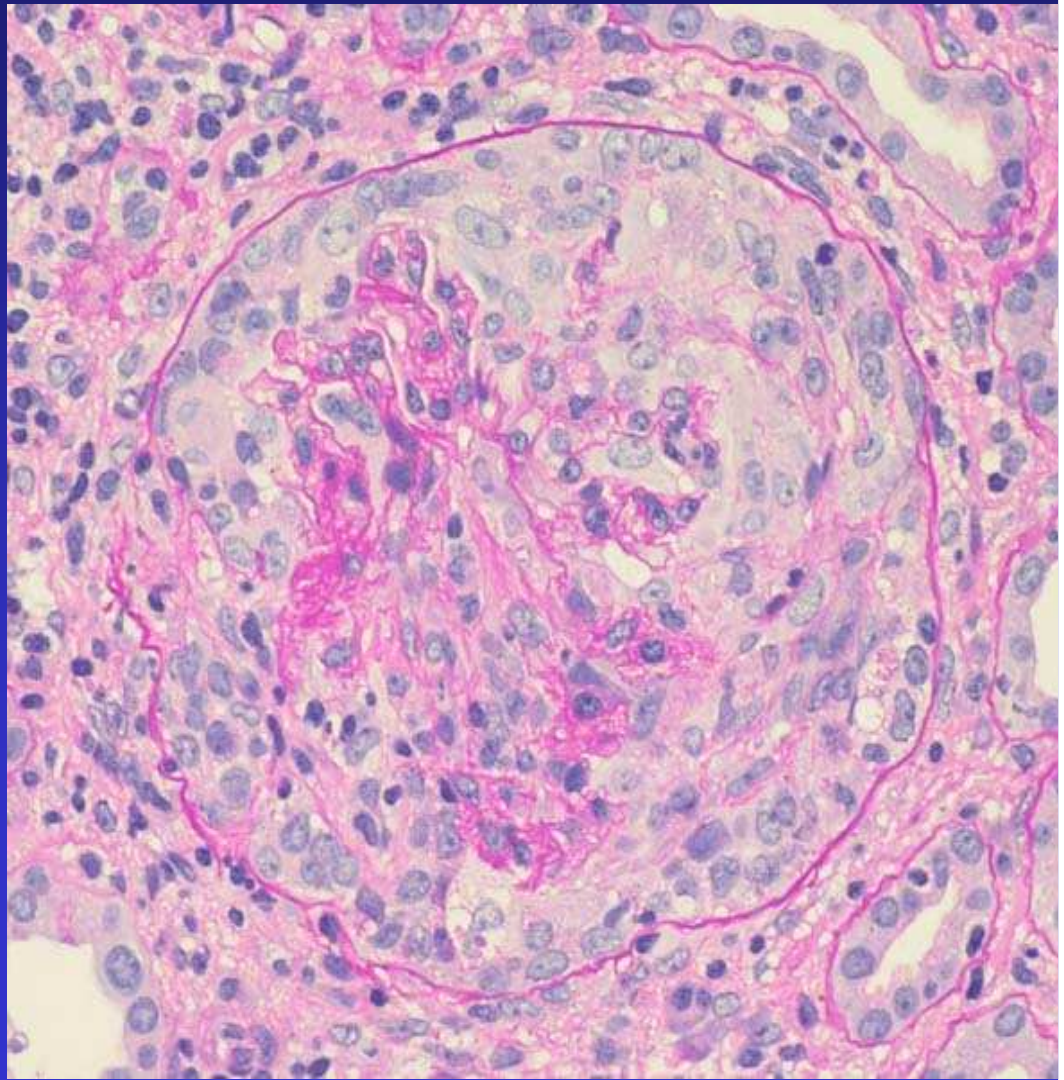
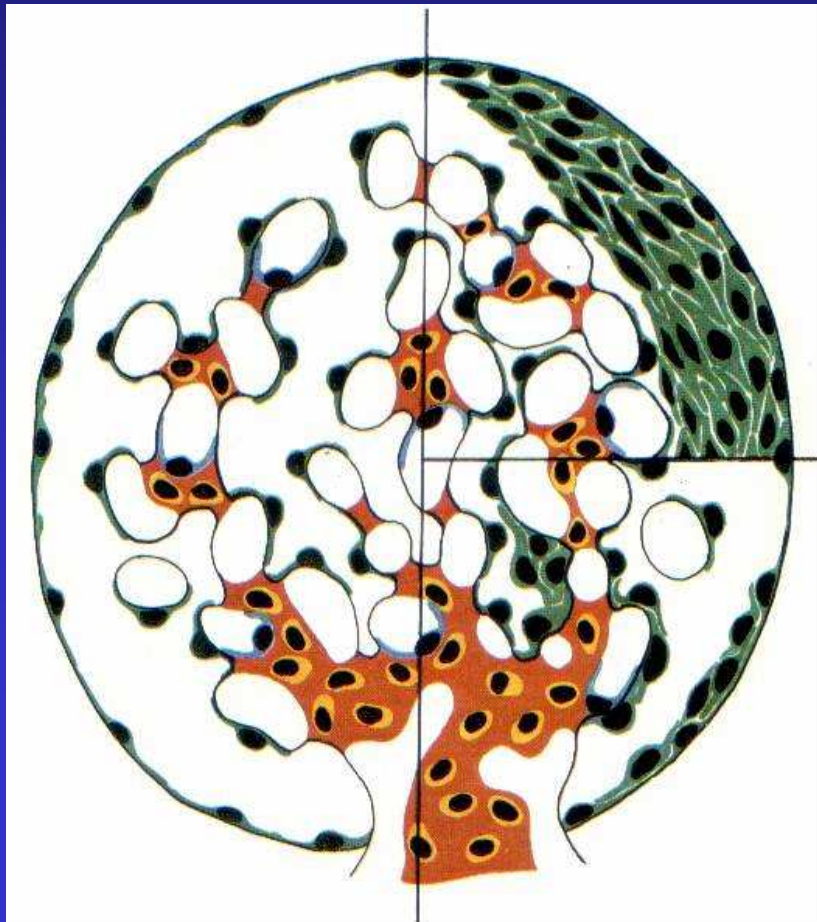
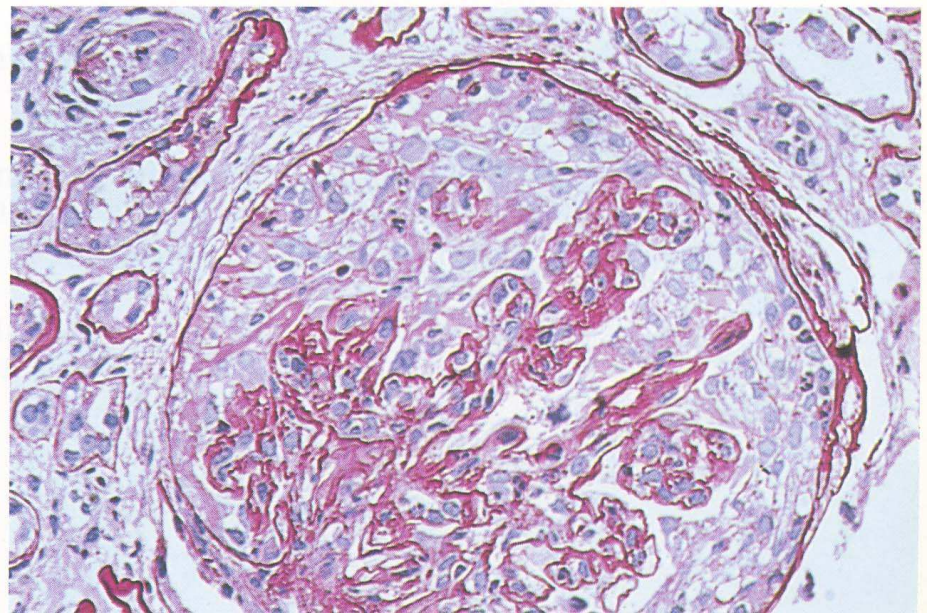
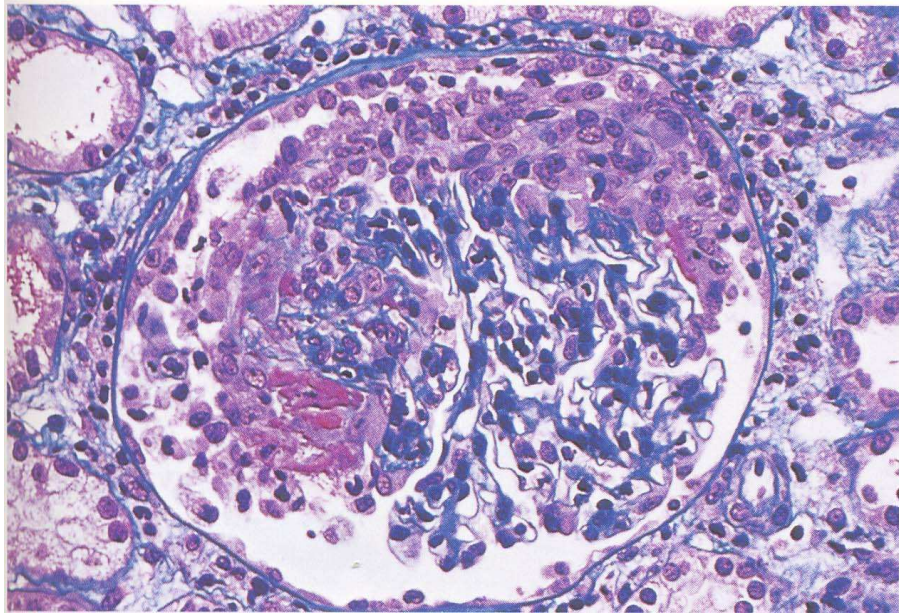
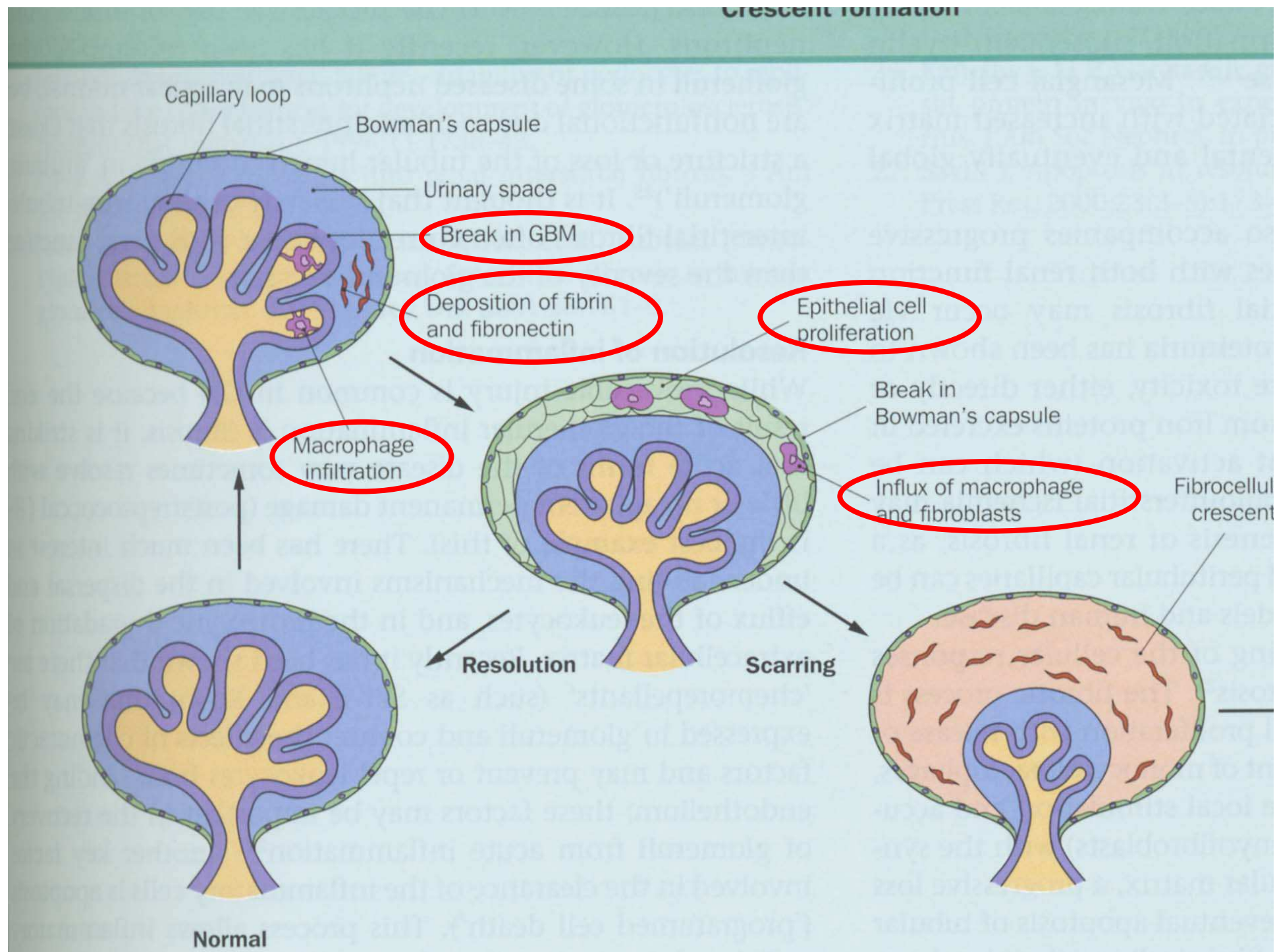
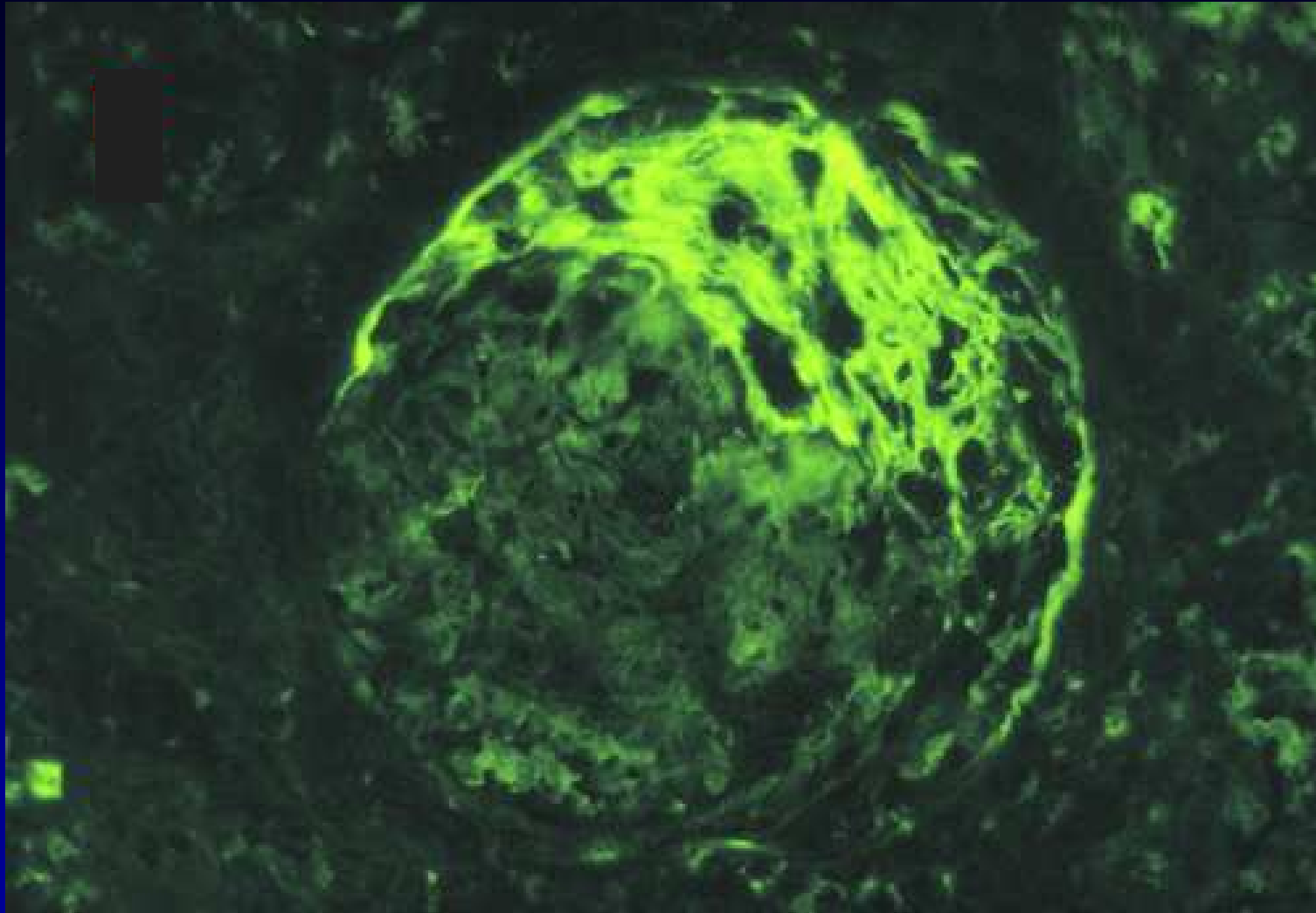
1
2
3
4

IgG

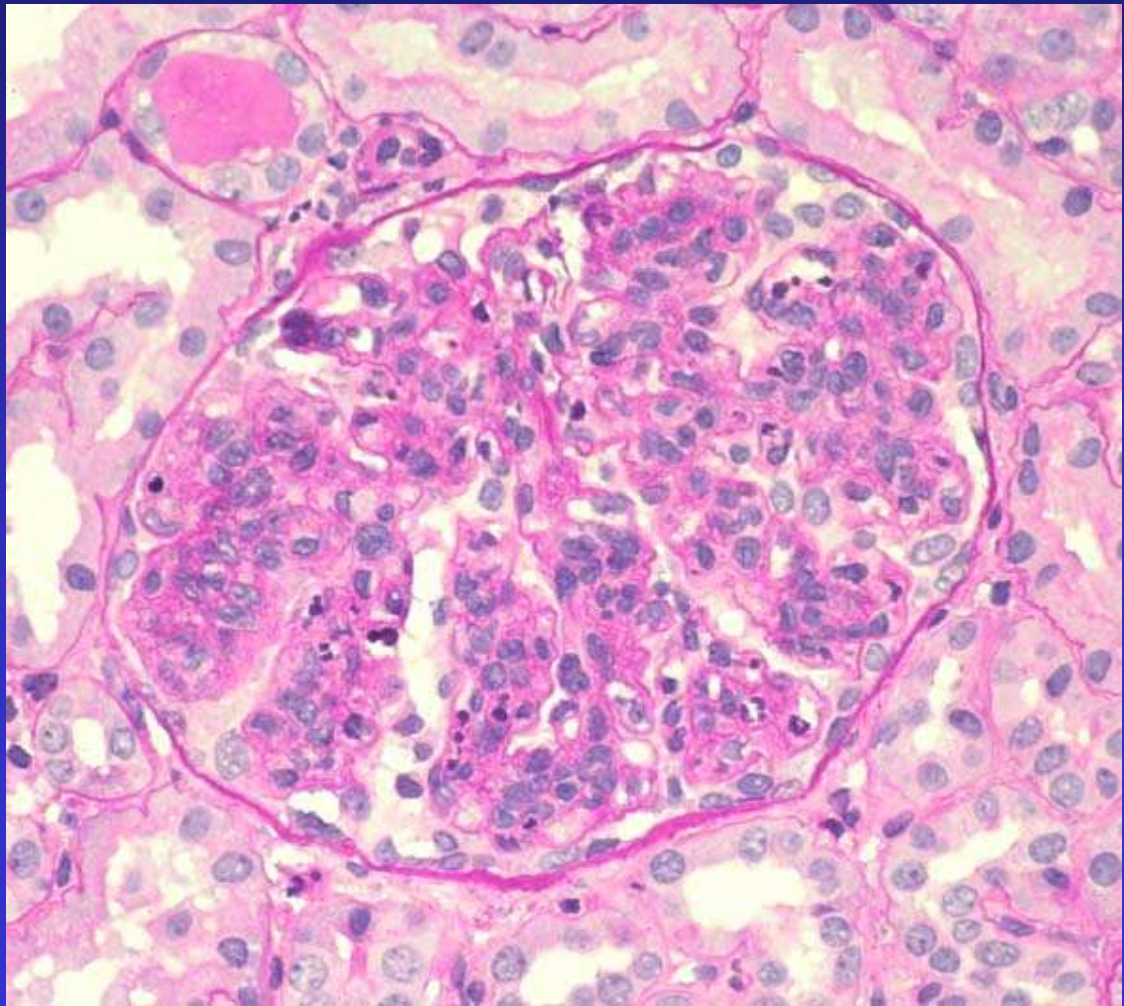
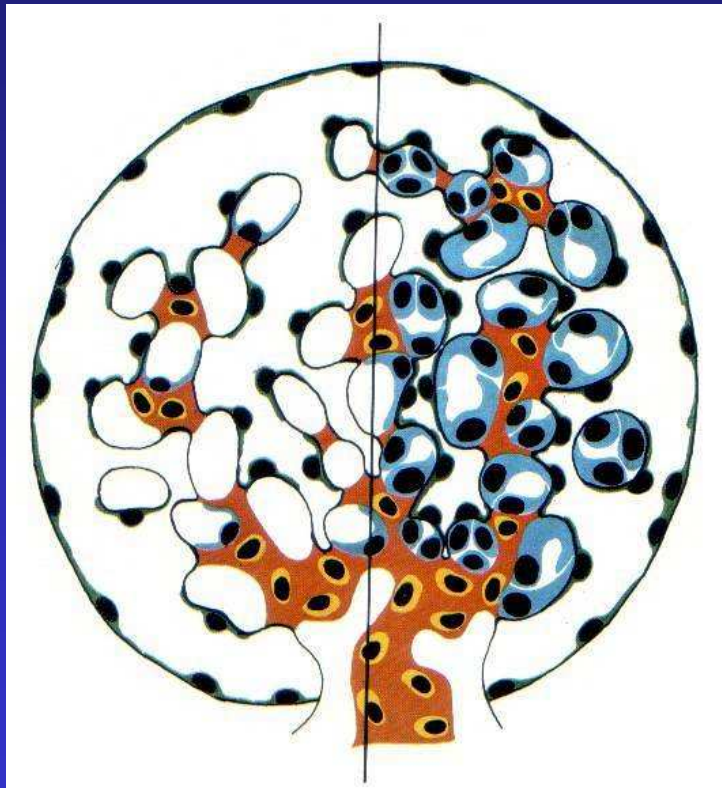
Depositi sub-epiteliali
Lume capillare

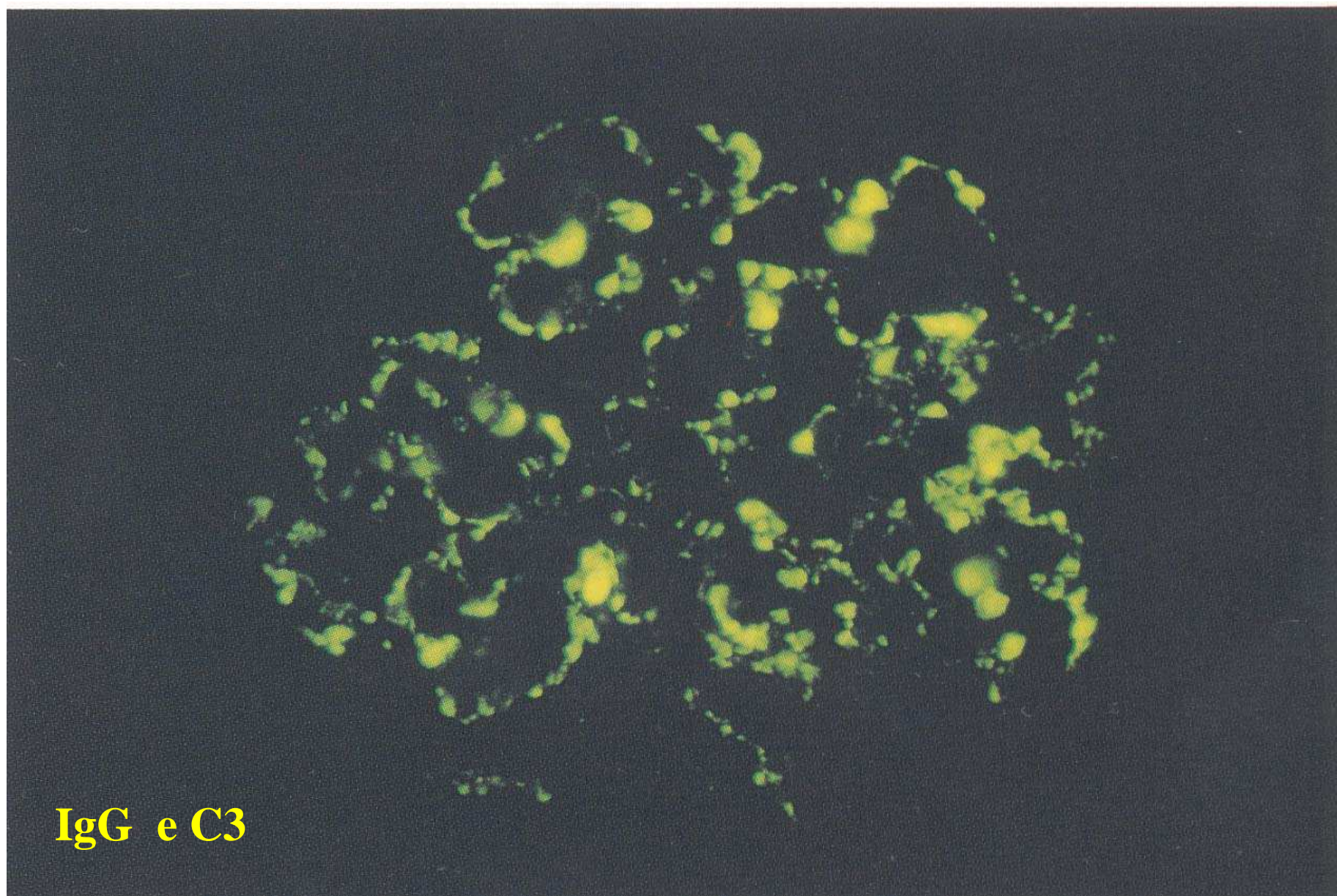
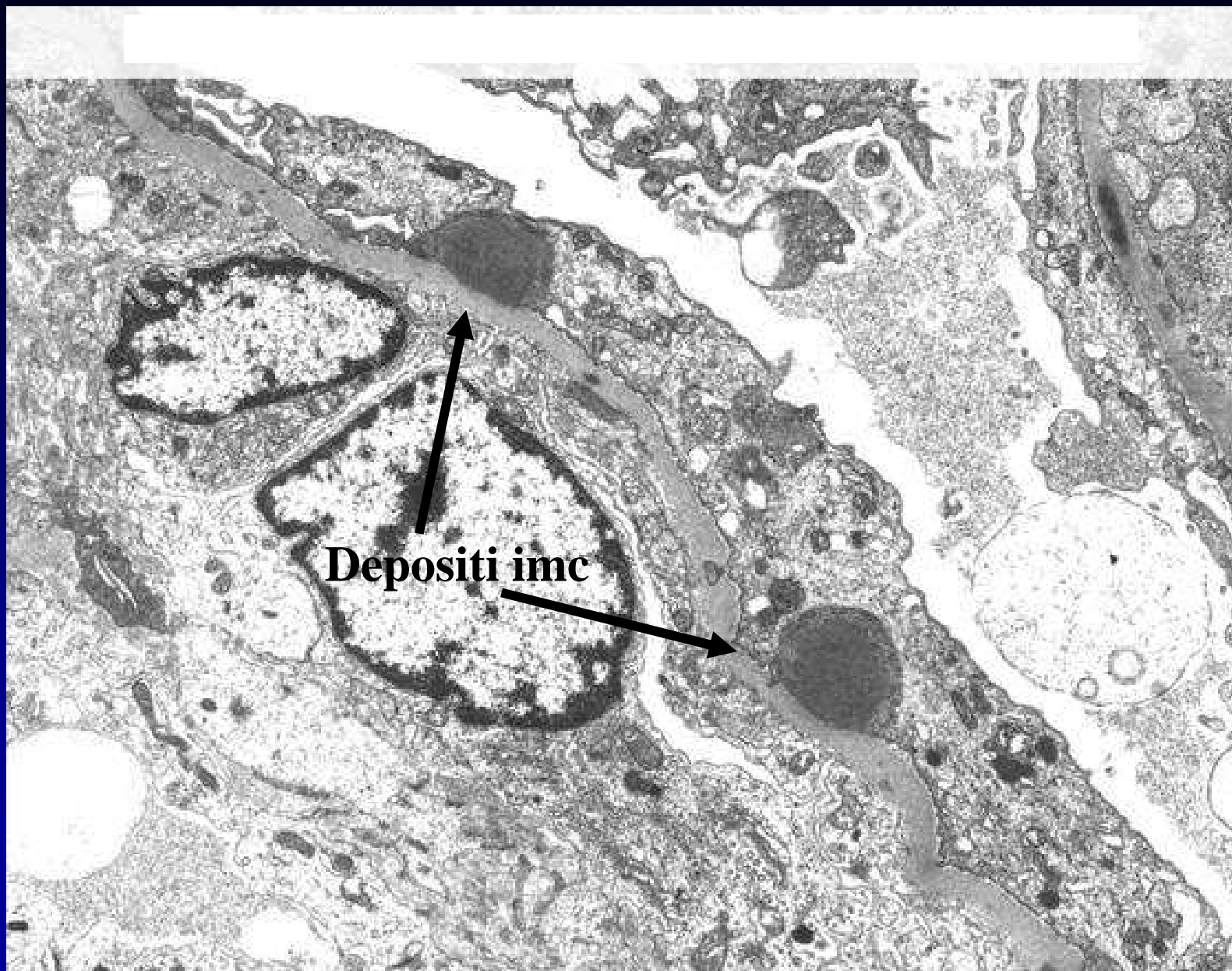
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

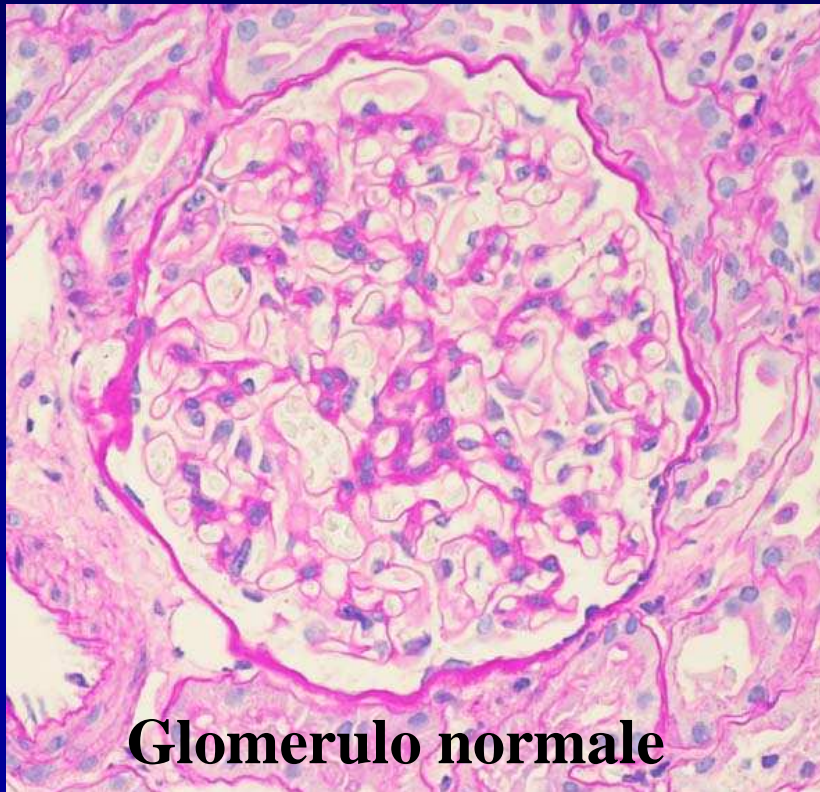
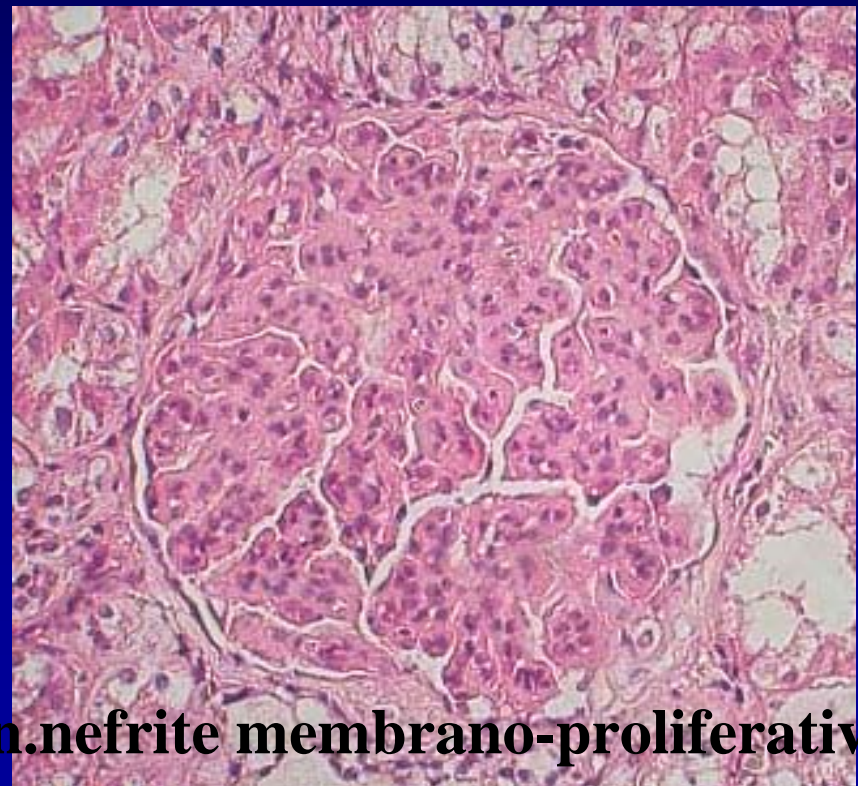
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GNF EXTRACAPILLARE

Crescent formation
Capillary loop
Bowman's capsule
Urinary space
Break in GBM
Deposition of fibrin
and fibronectin
Macrophage
infiltration
Epithelial cell
proliferation
Break in
Bowman's capsule
Influx of macrophage
and fibroblasts
Resolution
Scarring
Normal

Antisiero antifibrinogeno

GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA ENDOCAPILLARE

GNF ENDOCAPILLARE

IgG e C3

Depositi imc

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

E' una forma di g.nefrite caratterizzata , alla MO , da :
-Aumento di matrice e cellule mesangiali
-Ispessimento delle pareti capillari con aspetti a"doppio contorno"

Glomerulo normale

Gn.nefrite membrano-proliferativa

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

CON LA IMF E LA ME SI DISTINGUONO DUE TIPI DI GNMP :

- **GNMP TIPO I (a depositi sottoendoteliali)**

- **GNMP TIPO II (a depositi densi intramembranosi)**

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I
(a depositi sottoendoteliali)

*E' UNA MALATTIA DA IMC CON ATTIVAZIONE DELLA VIA CLASSICA DEL COMPLEMENTO

*IMF=DEPOSITI SOTTOENDOTELIALI DI IgG. IgM, C3, C4

*ME=DEPOSITI MESANGIALI E SOTTOENDOTELIALI
DOPPI CONTORNI DELLE MEMBRANE BASALI

GNMP tipo I

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

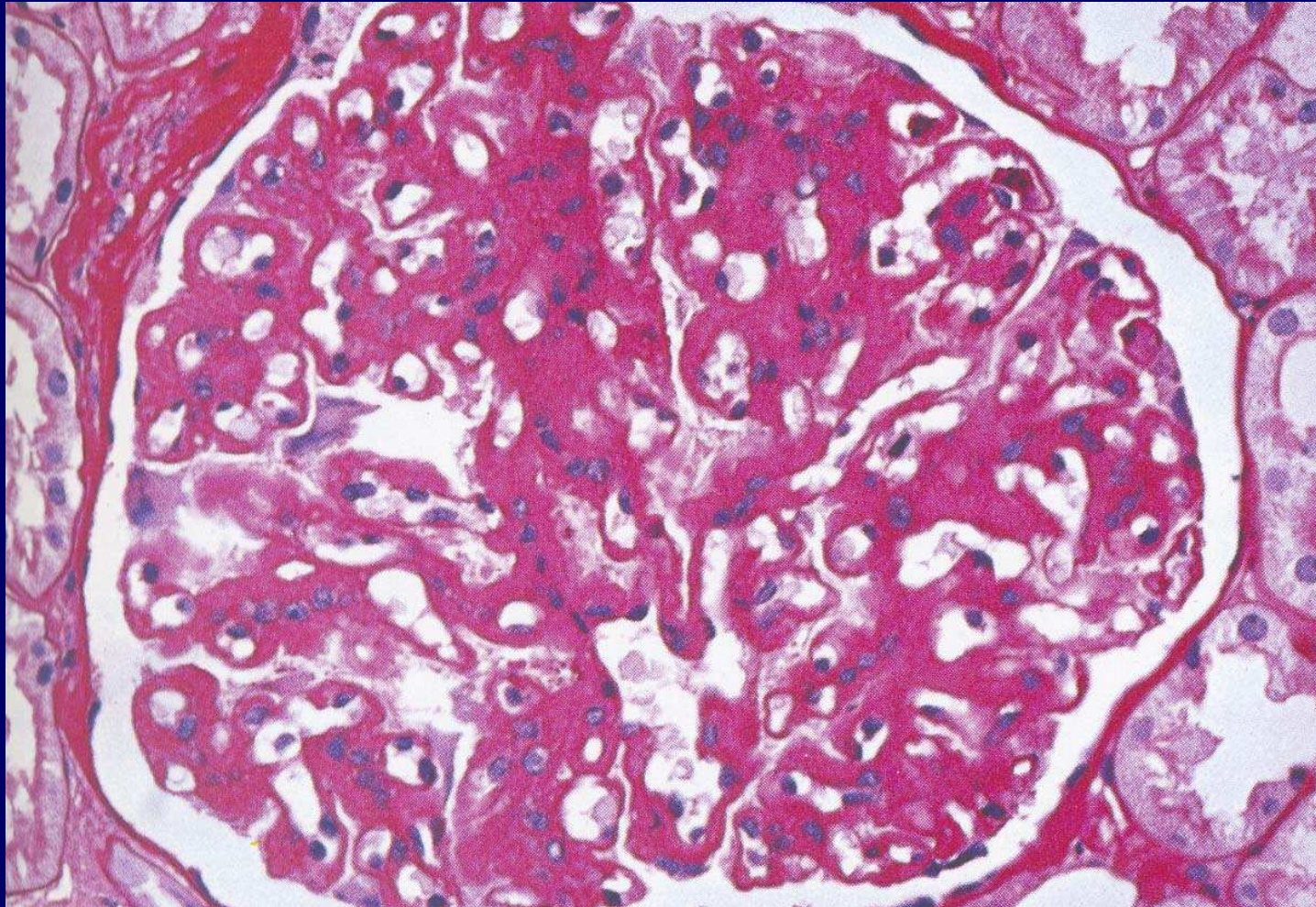
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

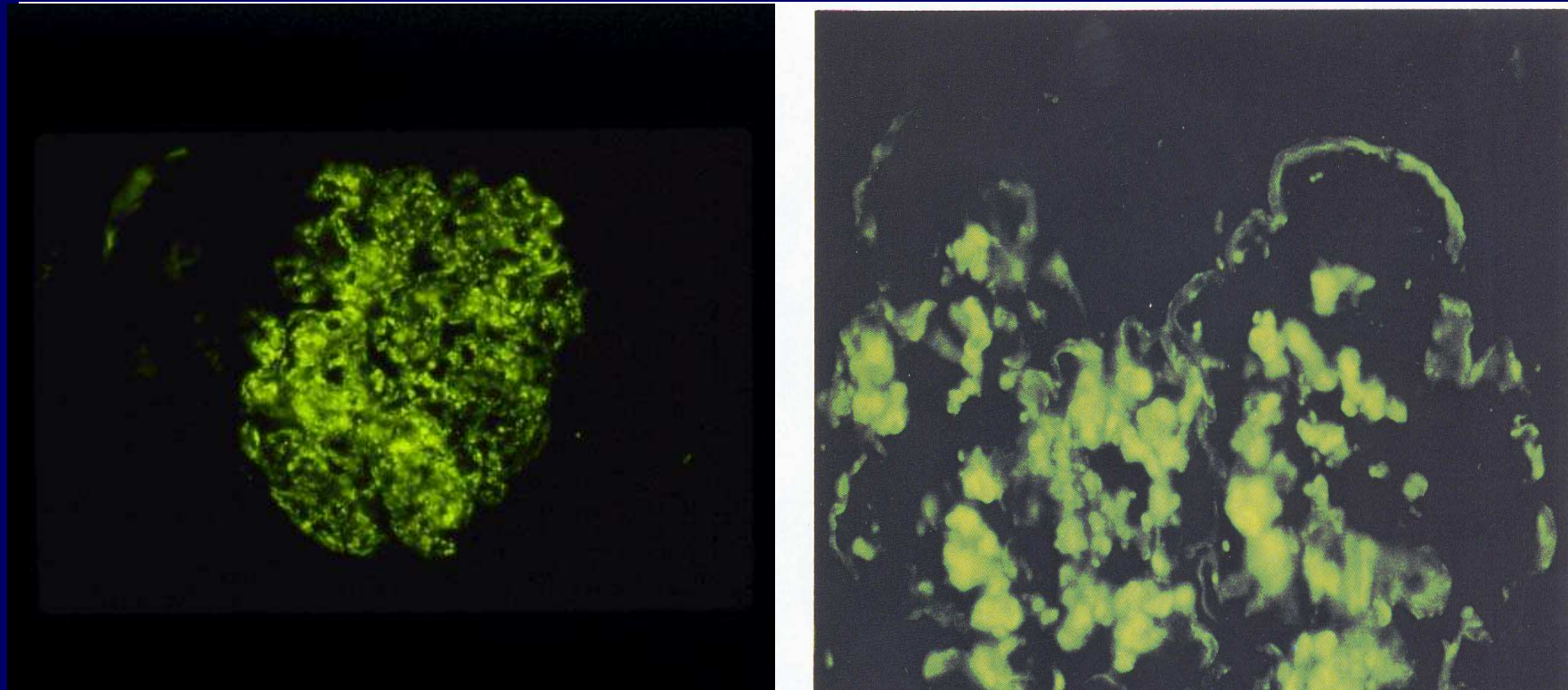
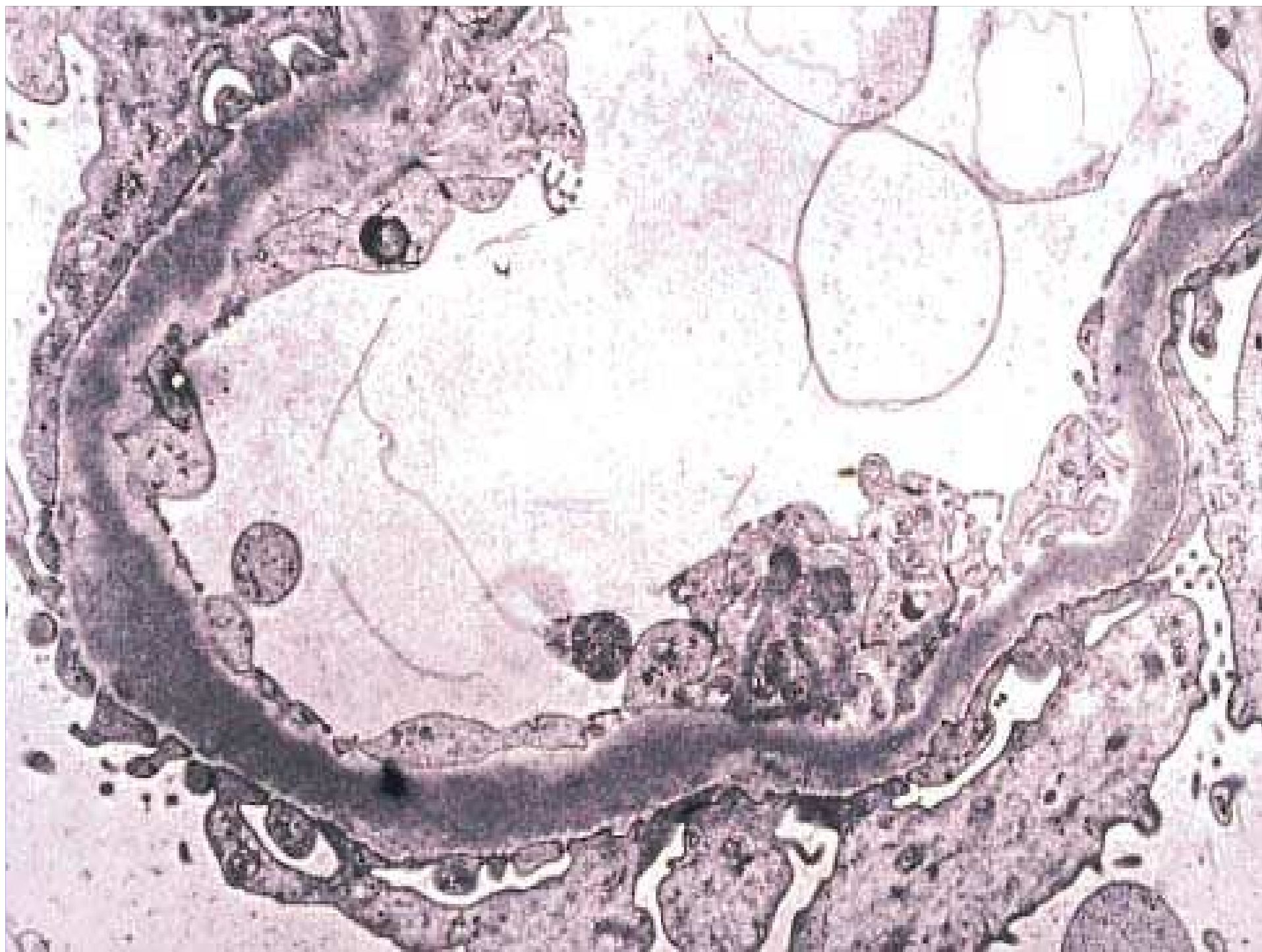
C3

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II
(a depositi densi)

M.O. =Aumento matrice e cellule mesangiali
Ispessimento delle membrane basali

I.M.F.=Deposito solo della frazione C3 del complemento nel mesangio e sulle membrane basali

M.E .=Depositi densi intramembranosi

GNMP TIPO II

GNMP TIPO II - deposizione di C3-

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II
(a depositi densi)

***NON E' UNA MALATTIA DA IMC**

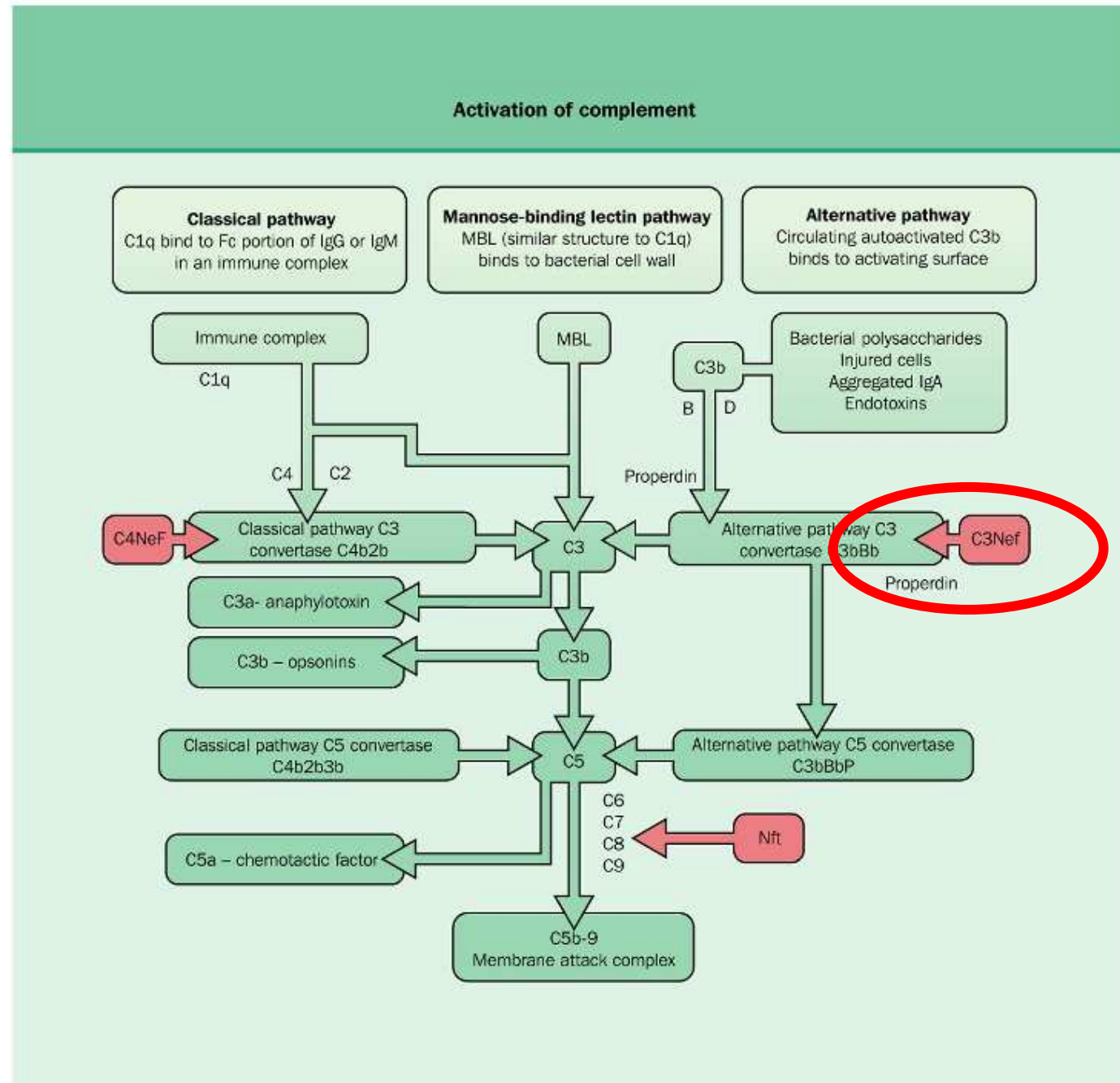
***SI HA ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO PER LA VIA ALTERNA AD OPERA DEL FATTORE NEFRITICO(C3NeF)**

***NON SI CONOSCONO LA ESATTA NATURA E IL SIGNIFICATO DEI DEPOSITI DENSI INTRAMEMBRANOSI**

FATTORE NEFRITICO (Nephritic Factor o C_3NeFa)

- “Proprietà” che ha il siero di pazienti con GNMP e ipocomplementemia di “attivare” e “consumare” in vitro il C_3 del siero umano normale
- Successivamente identificato come Autoanticorpo IgG diretto contro l’enzima C_3 convertasi della via alterna (C_3bBb)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

↓

Convertasi

↓

Ne previene la sua inattivazione

↓

Continua attivazione C_3

Consumo Complemento

? **Lesione membrana basale**

NEFROPATIA DA IGA

*E' **LA PIU' FREQUENTE** FORMA DI GN.PRIMITIVA

*E' CARATTERIZZATA DA :

-UNA **VARIABILITA'** DI : -MODI DI ESORDIO
-QUADRI ISTOLOGICI IN M.O.

-UNA **UNIFORMITA' DEL QUADRO IMMUNOFLUORESCENZA** : DEPOSIZIONE IGA NEL MESANGIO DI TUTTI I GLOMERULI

NEFROPATIA DA IGA : VARIABILITA' DEI MODI DI ESORDIO

*EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE +++

*ANOMALIE URINARIE ISOLATE +++

*SINDROME NEFRITICA ACUTA

*SINDROME NEFROSICA

*GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA O INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

CARATTERISTICHE DELLA EMATURIA MACROSCOPICA NELLA NEFROPATIA DA IGA

- SPESSO ASSOCIATA CON INFEZIONI OROFARINGEE
- APPARE CONTEMPORANEAMENTE O ENTRO 48-72 ORE DALLA INFEZIONE
- DURA MENO DI TRE GIORNI
- TALVOLTA ACCOMPAGNATA DA DOLORI LOMBARI

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NEFROPATIA DA IGA : FATTORI SCATENANTI LA EMATURIA MACROSCOPICA

- INFEZIONI OROFARINGEE
- INFEZIONI VIRALI
- VACCINAZIONI
- ESERCIZIO FISICO
- TONSILLECTOMIA

NEFROPATIA DA IGA : VARIABILITA' DEL QUADRO IN MICROSCOPIA OTTICA

*PROLIFERAZIONE MESANGIALE FOCALE

*PROLIFERAZIONE MESANGIALE DIFFUSA

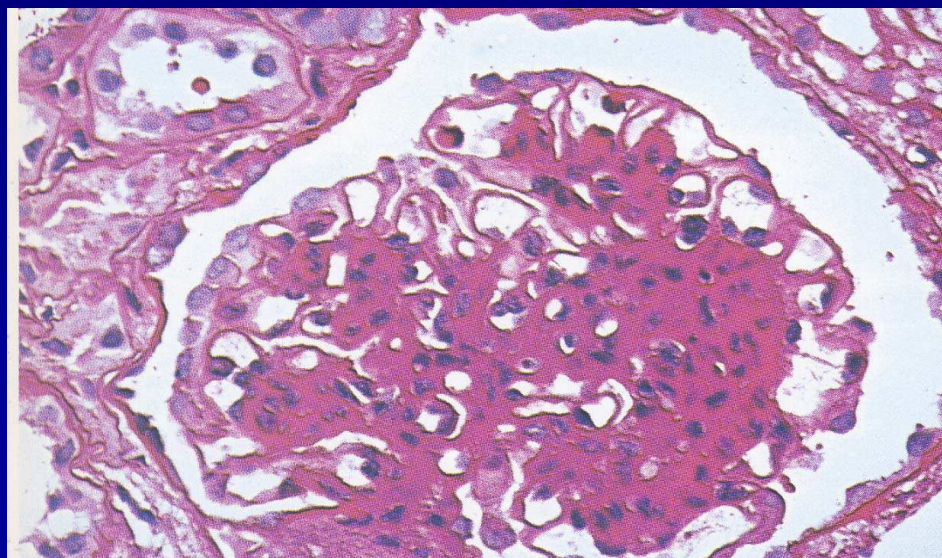
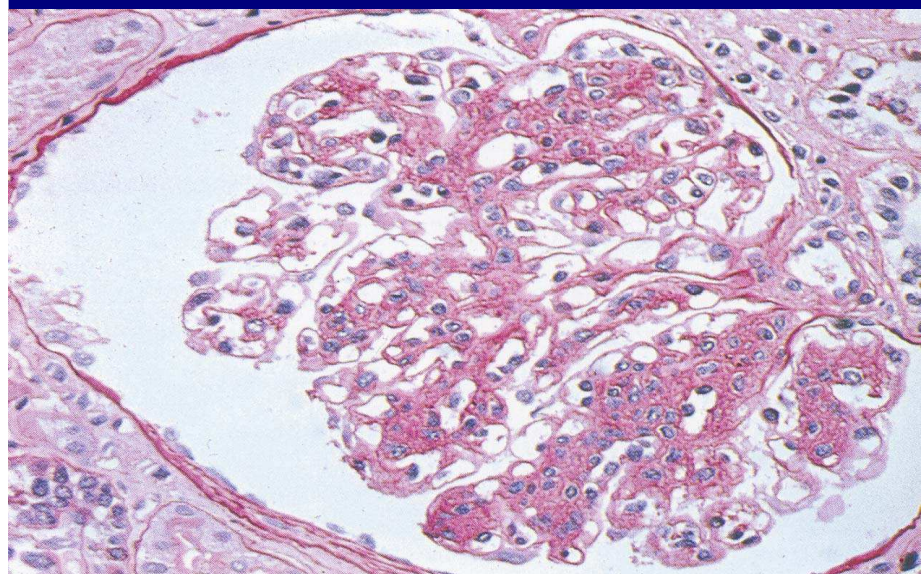
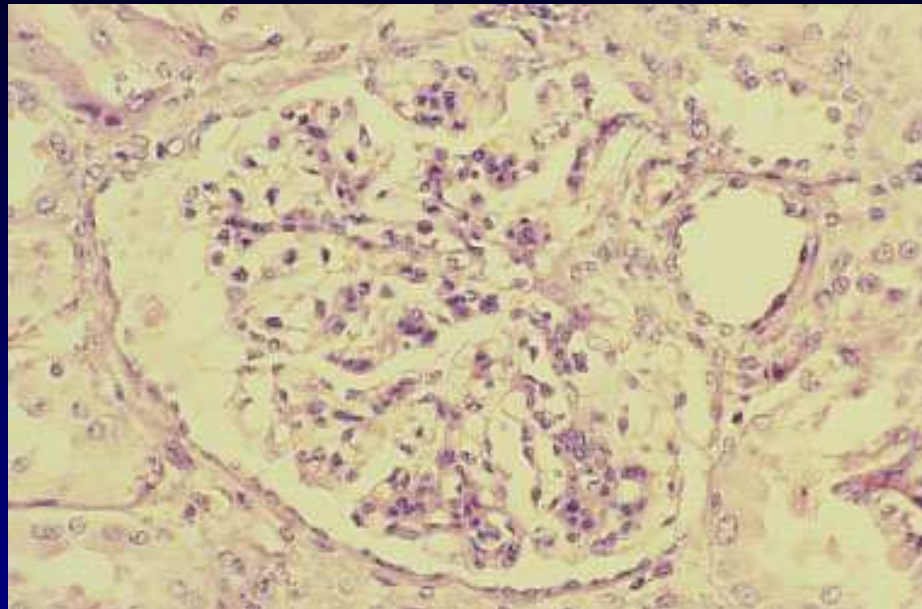
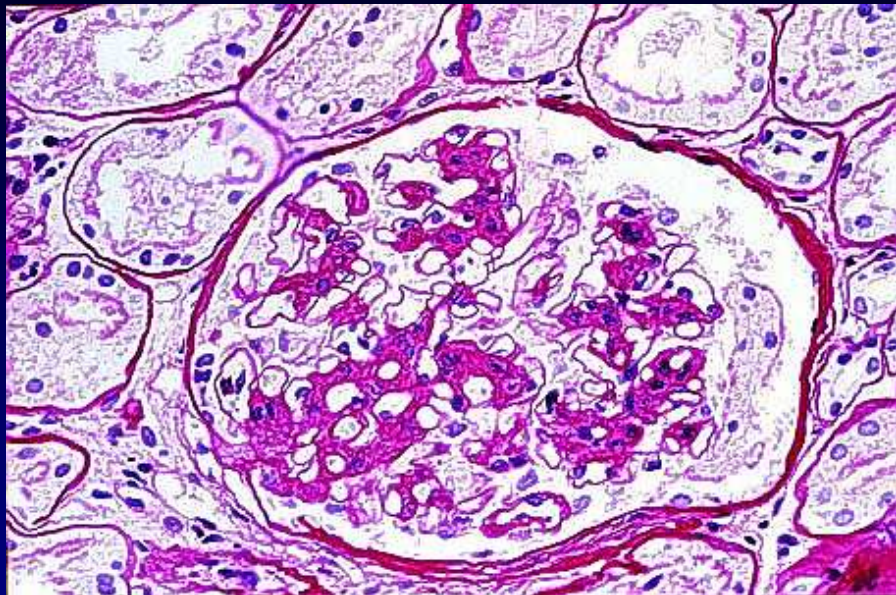
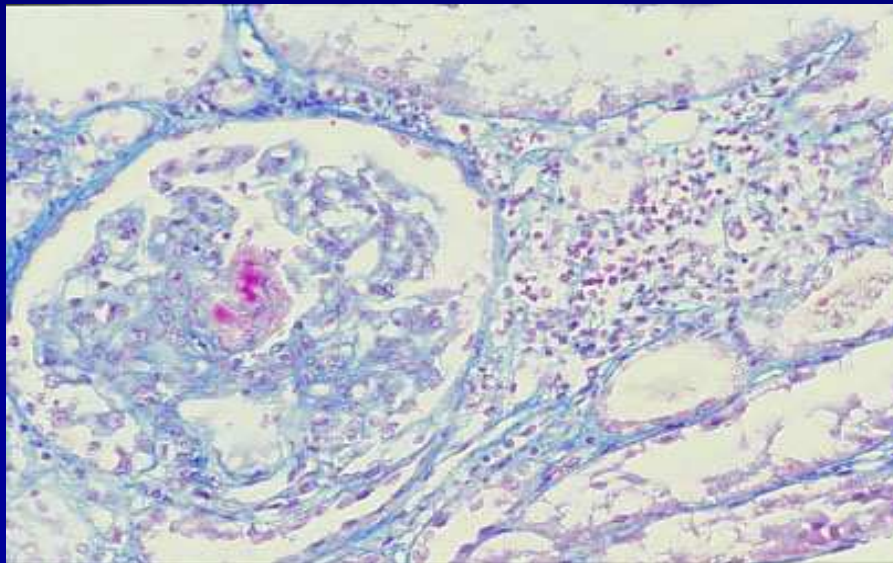
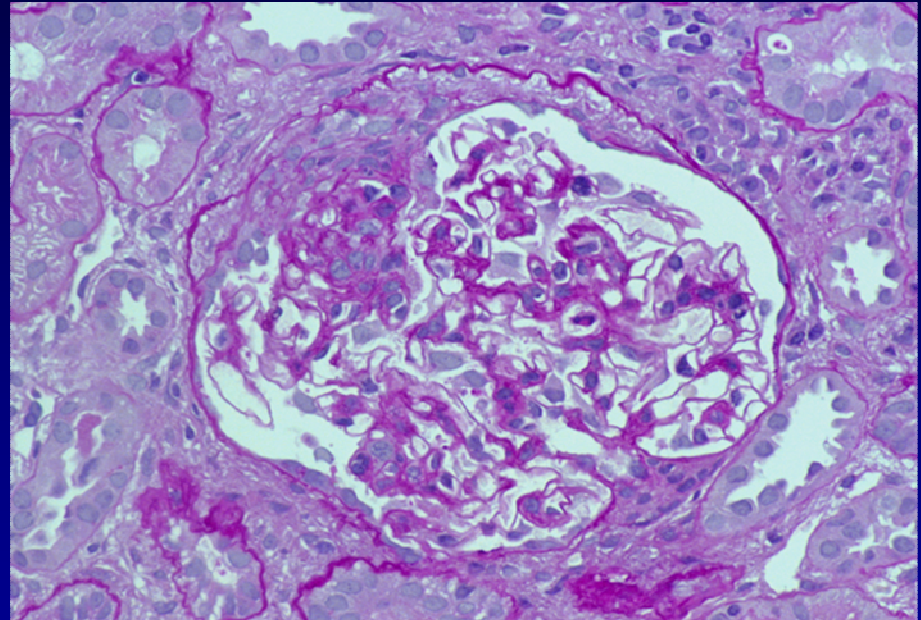
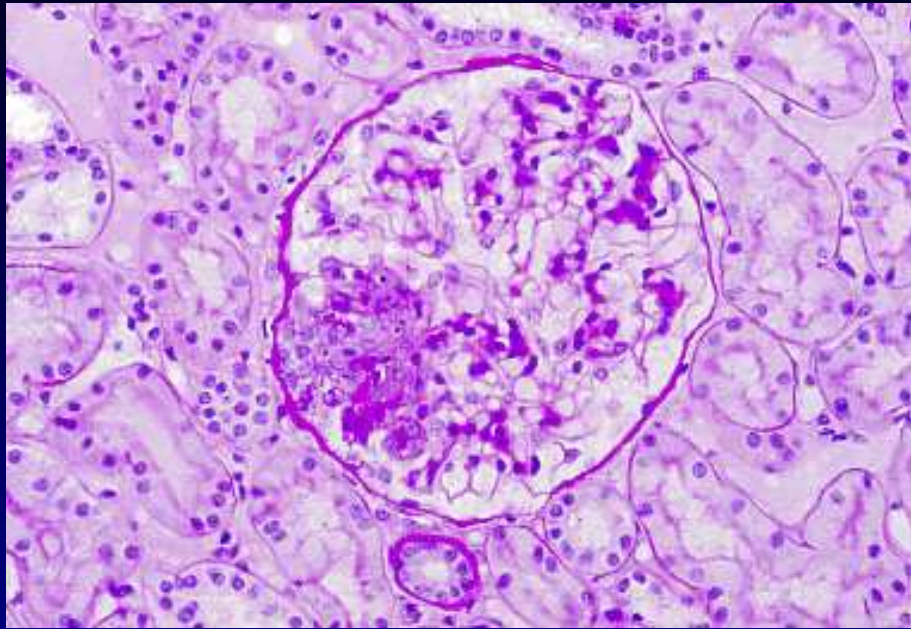
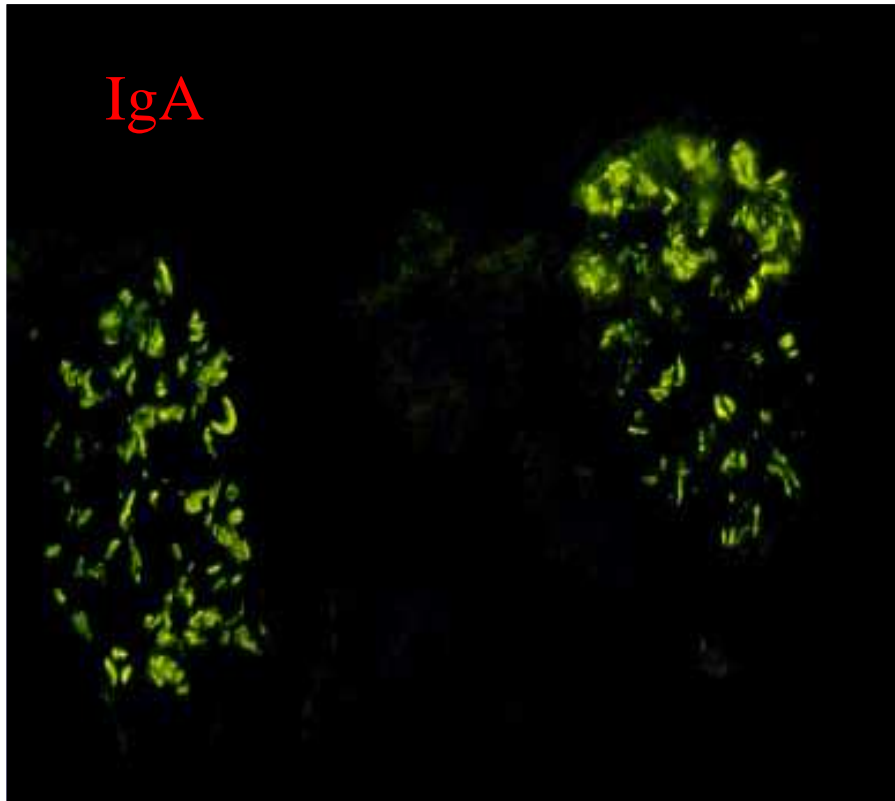
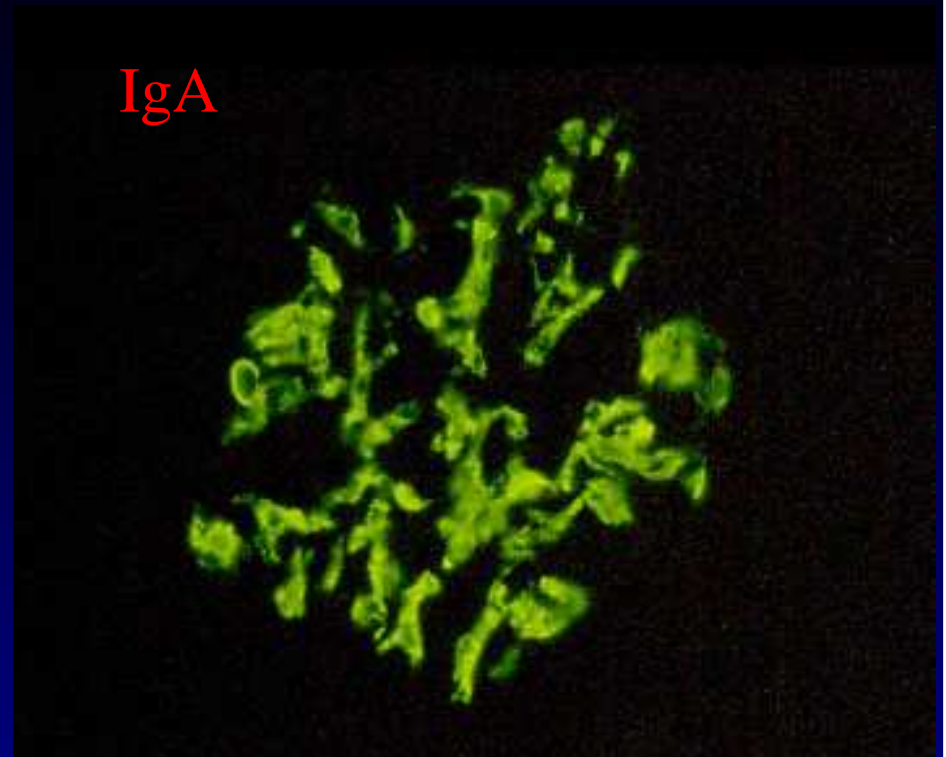
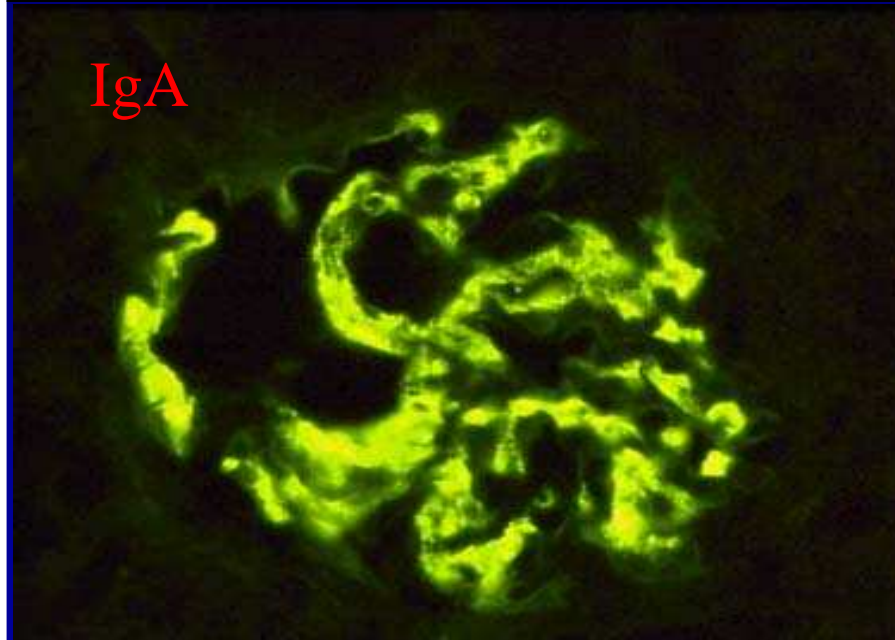
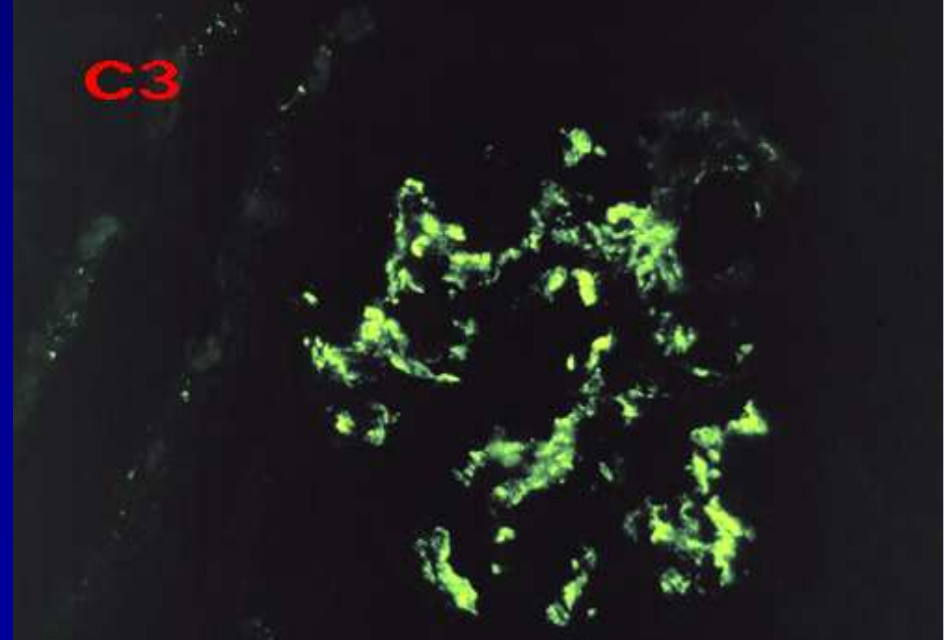
*AUMENTO VARIABILE DELLA MATRICE MESANGIALE

*PROLIFERAZIONE EXTRACAPILLARE

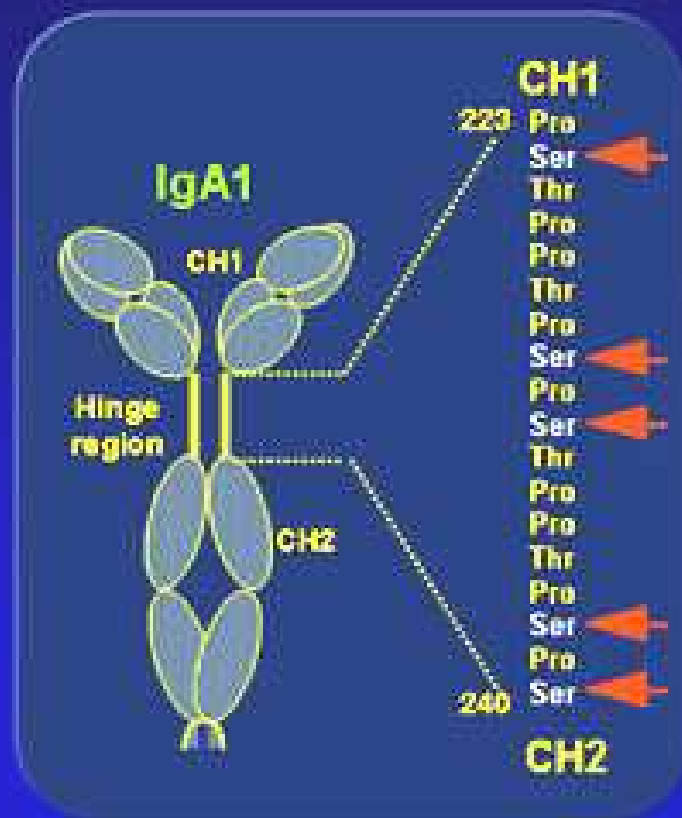
*NECROSI GLOMERULARE

Nefropatia da IgA

Nefropatia da IgA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IgA
IgA
IgA
C3

NEFROPATIA DA IGA

*LE IGA SIERICHE SONO AUMENTATE NEL 50% DEI CASI

*FREQUENTEMENTE LE IGA HANNO UNA ALTERATA GLICOSILAZIONE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IPOTESI PATOGENETICA NEFROPATIA IgA

PREDISPOSIZIONE GENETICA

↓

IPERATTIVITA' SISTEMA IMMUNE IgA

+

FATTORE AMBIENTALE SCATENANTE

- Batteri
- Virus
- Ag alimentari
- ??

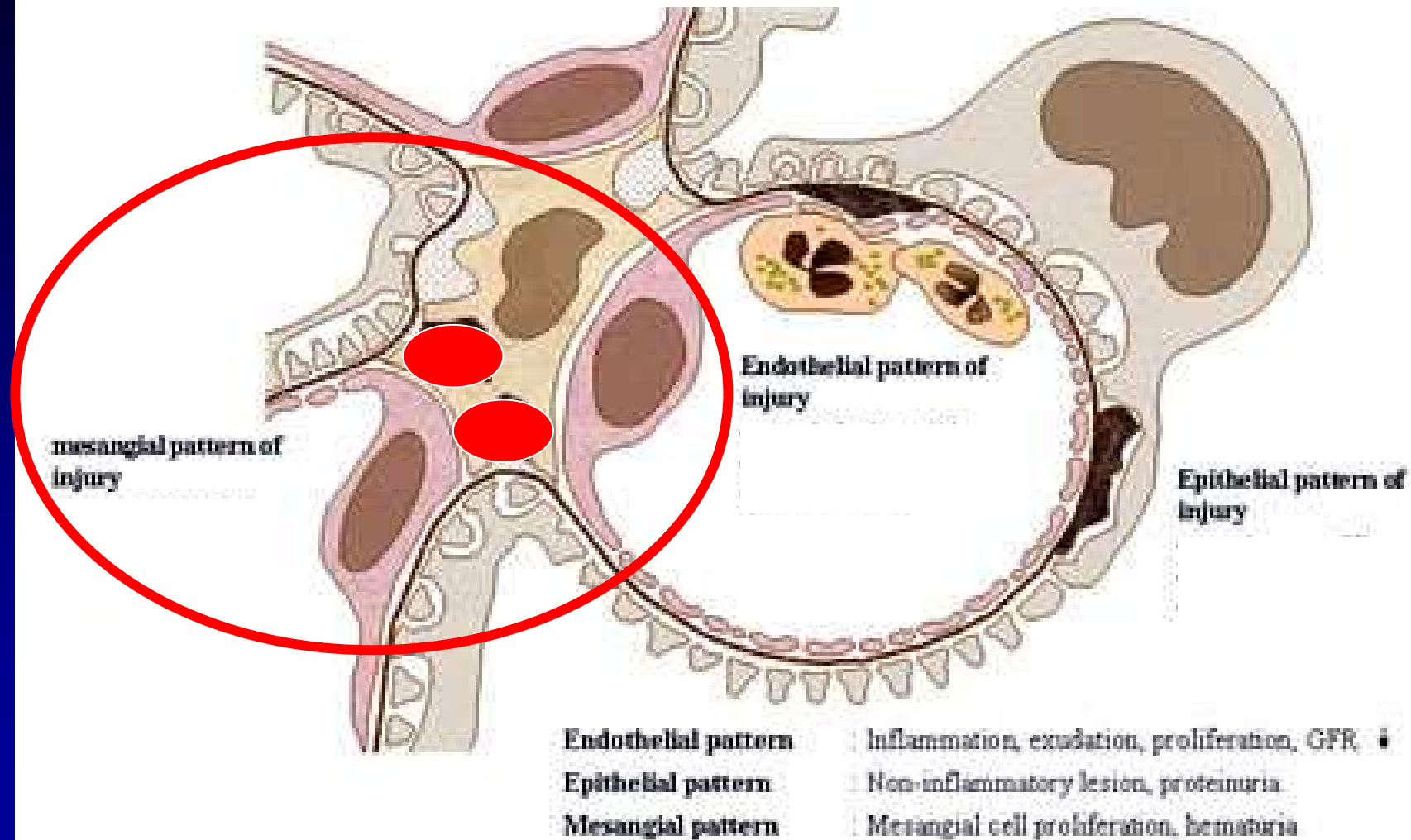
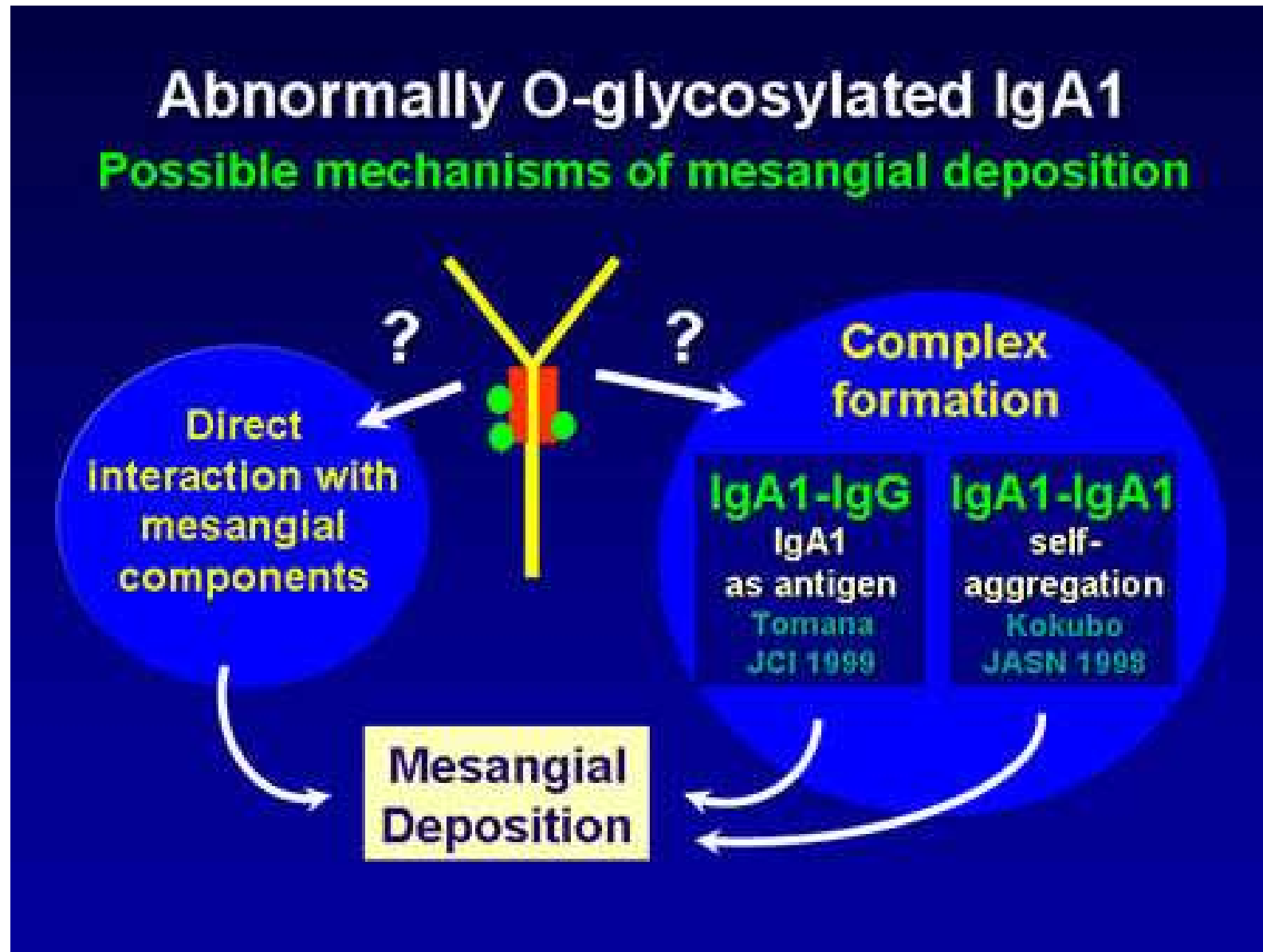
↓

IPERPRODUZIONE IgA E FORMAZIONE IGA GLICOSILATE

↓

DEPOSIZIONE MESANGIALE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Abnormally O-glycosylated IgA1
Possible mechanisms of mesangial deposition
?
?
Direct interaction with mesangial components
Complex formation
IgA1-IgG
IgA1 as antigen
Tomana JCI 1999
IgA1-IgA1
self-aggregation
Kokubo JASN 1998
Mesangial Deposition

GLOMERULONEFRITI SECONDARIE

SI CLASSIFICANO IN BASE ALLA **MALATTIA SISTEMICA**

NEL CUI AMBITO SI SVILUPPANO O ALLA **INFEZIONE**

A CUI SONO ASSOCIATE

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture,artrite reumatoide , sarcoidosi , vasculiti necrotizzanti, ecc.;

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture,artrite reumatoide , sarcoidosi , vasculiti necrotizzanti, ecc.;
- **Disprotidemie e paraproteinemie:** crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammopatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare;

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture,artrite reumatoide , sarcoidosi , vasculiti necrotizzanti, ecc.;
- **Disprotidemie e paraproteinemie:** crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammapatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare;
- **Malattie infettive:** endocardite, sepsi viscerali, infezioni protozoarie, infezioni virali (epatite B, epatite C ,HIV);

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture,artrite reumatoide , sarcoidosi , vasculiti necrotizzanti, ecc.;
- **Disprotidemie e paraproteinemie:** crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammapatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare;
- **Malattie infettive:** endocardite, sepsi viscerali, infezioni protozoarie, infezioni virali (epatite B, epatite C ,HIV);
- **Malattie epatiche:** epatiti acute e croniche;
- **Neoplasie:** apparato respiratorio e digerente, linfomi, leucemie;
- **Malattie metaboliche:** diabete mellito;

CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF SLE ACCORDING TO THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)

1. Butterfly rush
2. Discoid lupus
3. Photosensitivity
4. Oral ulceration
5. Polyarthritis
6. Nephritis
   a. proteinuria over 0.5g/day
   b. cellular casts
7. Pleuritis/pericarditis
8. Neuropsychiatric symptoms
   a. convulsions
   b. psychosis
9. Haematological alterations
   a. haemolytic anaemia
   b. leucopenia (4.0 G/l)
   c. lymphopenia (1.5G/l)
   d. thrombocytopenia (100G/l)
10. Immunologic alterations
    a. anti-dsDNA
    b. anti-Sm
    c. anti-CL and/or LA
11. ANA

M Hochberg, 1997

4 or more symptoms are required for the diagnosis

INTERESSAMENTO RENALE NEL L.E.S.

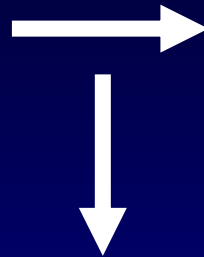
* all ‘ esordio della malattia : 30 - 50%

* nel decorso della malattia : 70 – 90%

PATOGENESI NEFRITE LUPICA

FORMAZIONE DI IMC

PATOGENESI NEFRITE LUPICA

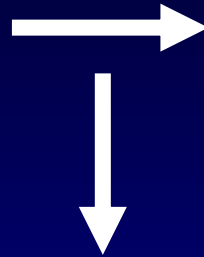
Abnorme produzione
Autoanticorpi CONTRO
Ag dei normali costituenti
cellulari

*Proteine nucleari
* " citoplasmatiche
*DNA
*Antigeni di membrana
*altro

FORMAZIONE DI IMC

CIRCOLANTI

IN SITU
(nel glomerulo)

PATOGENESI NEFRITE LUPICA

Abnorme produzione
Autoanticorpi CONTRO
Ag dei normali costituenti
cellulari

*Proteine nucleari
* “ citoplasmatiche
*DNA
*Antigeni di membrana
*altro

FORMAZIONE DI IMC

CIRCOLANTI

IN SITU

Quantità;tipo

Mesangiale Sottoendoteliale Sottoepiteliale

VARIE CLASSI NEFRITE LUPICA

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

***CLASSE I : nessuna deposizione (rene normale)**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

***CLASSE I : nessuna deposizione**

***CLASSE II : deposizione solo mesangiale**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

*CLASSE I : nessuna deposizione

*CLASSE II : deposizione solo mesangiale

*CLASSE III : deposizione mesangiale e in alcuni punti del glomerulo anche sottoendoteliale

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

***CLASSE I : nessuna deposizione**

***CLASSE II : deposizione solo mesangiale**

***CLASSE III : deposizione mesangiale e in alcuni punti del glomerulo anche sottoendoteliale**

***CLASSE IV : deposizione contemporanea mesangiale, sottoendoteliale e sottoepiteliale**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

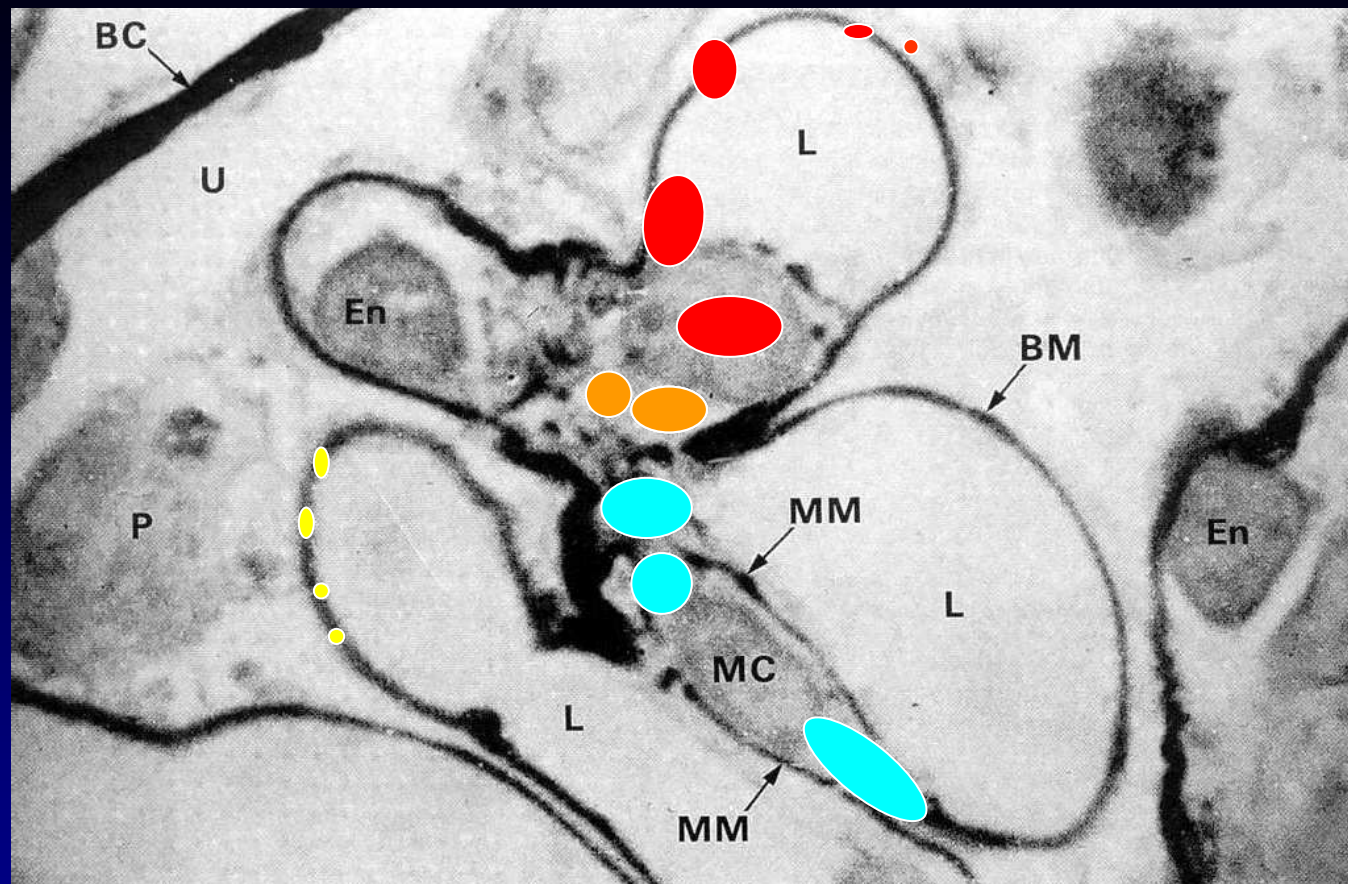
***CLASSE I : nessuna deposizione**

***CLASSE II : deposizione solo mesangiale**

***CLASSE III : deposizione mesangiale e in alcuni punti del glomerulo anche sottoendoteliale**

***CLASSE IV : deposizione contemporanea mesangiale, sottoendoteliale e sottoepiteliale**

***CLASSE V : deposizione solo sottoepiteliale**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Classe II

Classe III

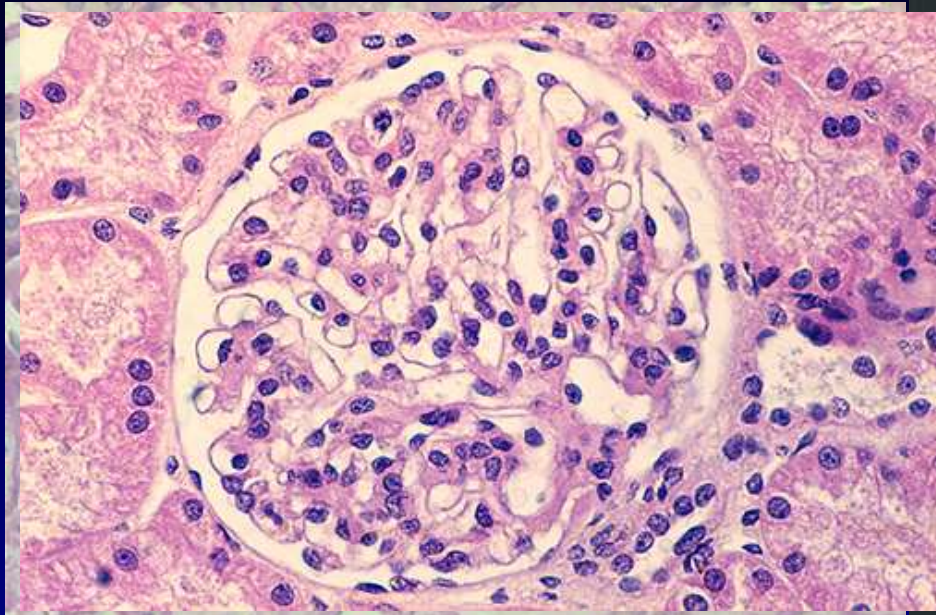
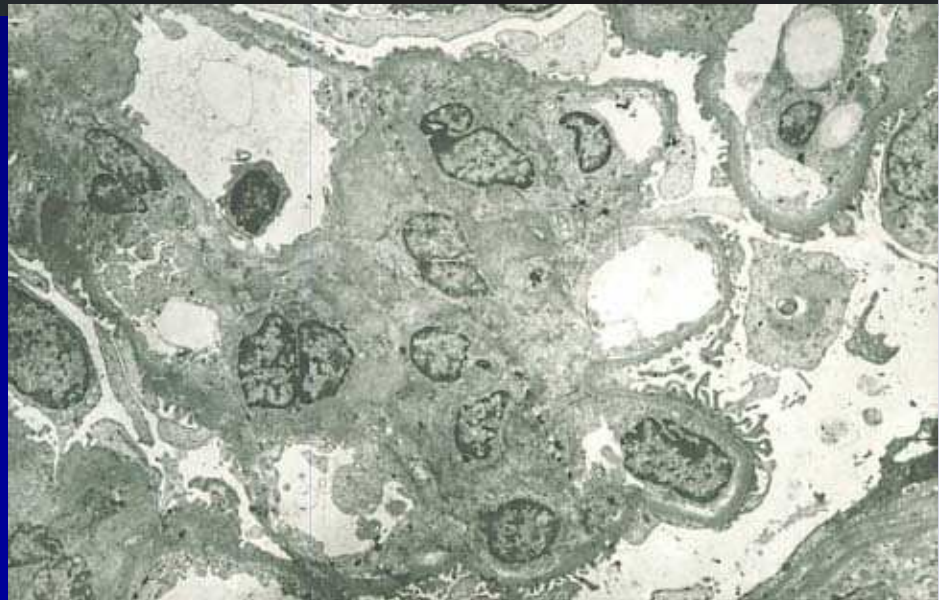
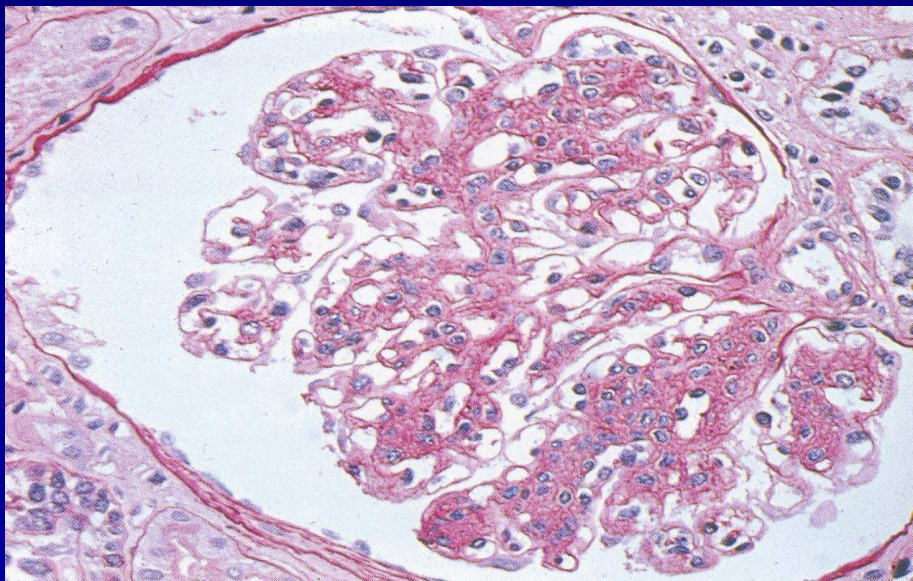
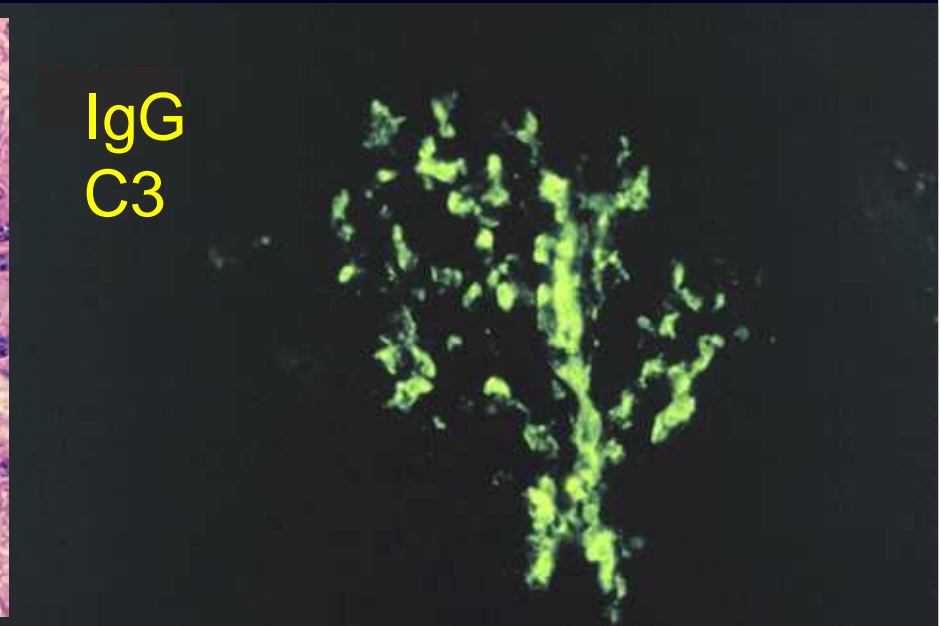
Classe IV

Classe V

Classificazione istologica della nefrite lupica

CLASSE

- **I Normale**

- II **G.Nefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC ; M.E. : depositi mesangiali ; prolif. mesangiale)

Nefrite Lupica classe II
IgG
C3

Classificazione istologica della nefrite lupica

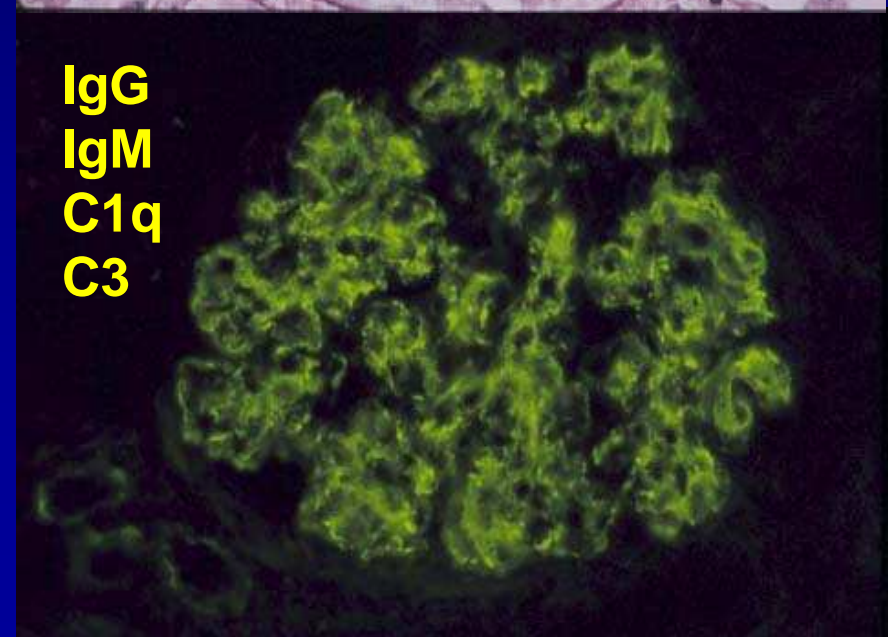
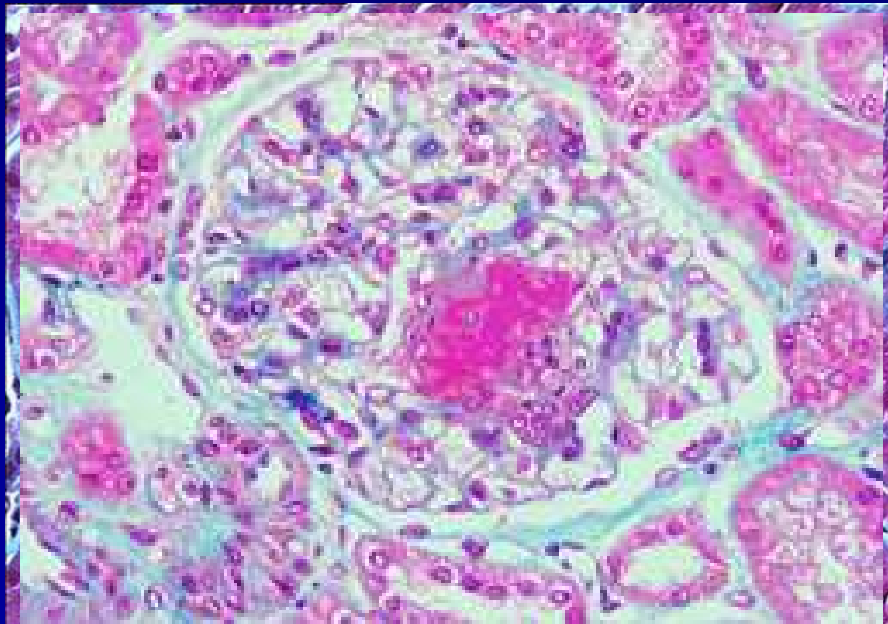
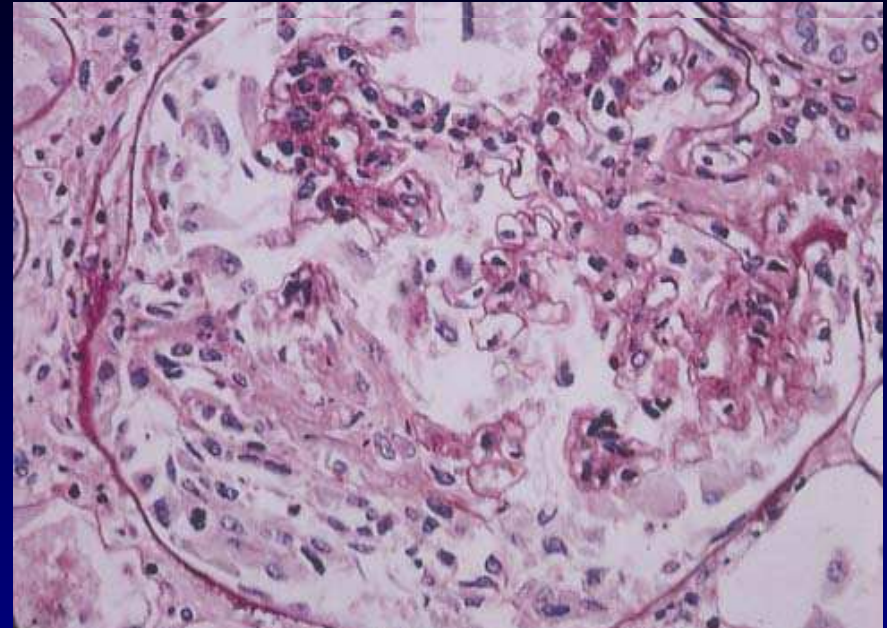
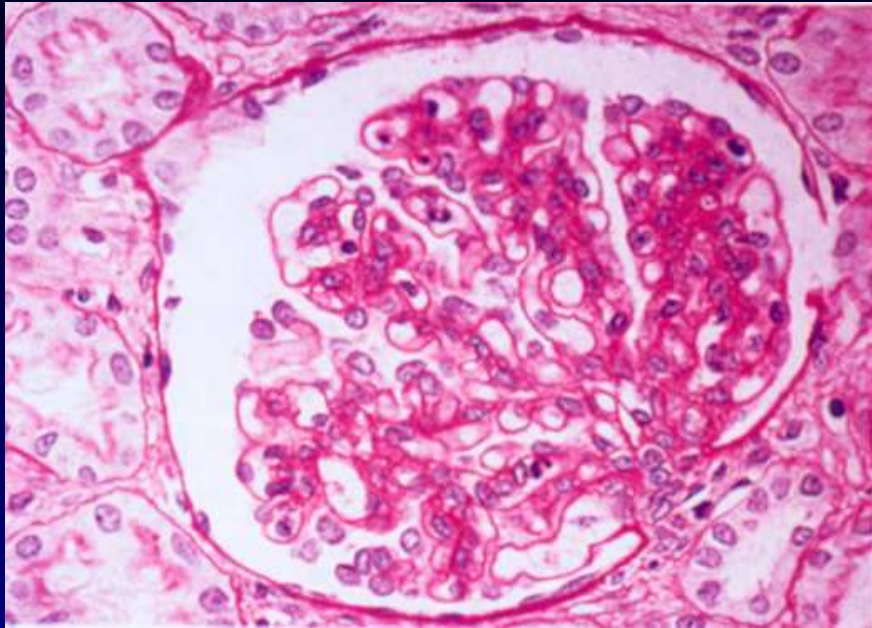
CLASSE

- **I Normale**

- II **G.Nefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC)

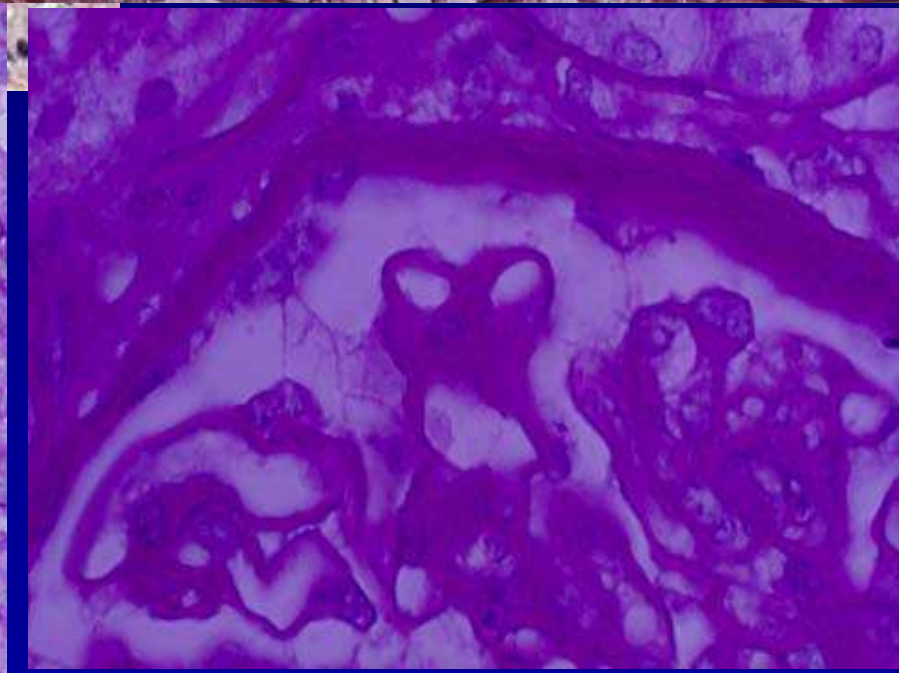
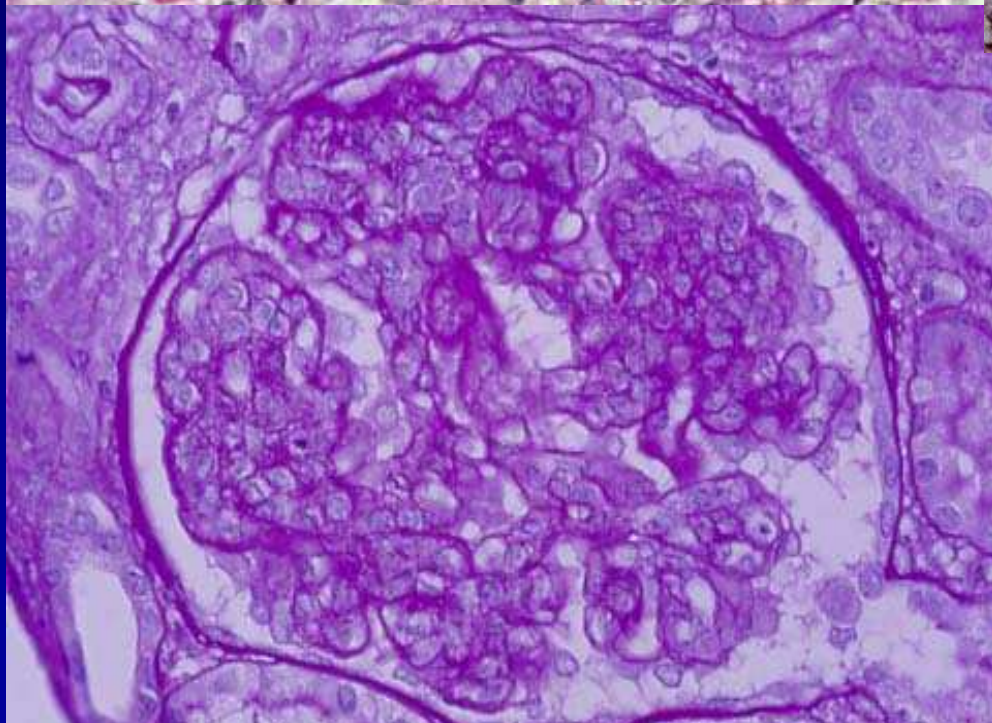
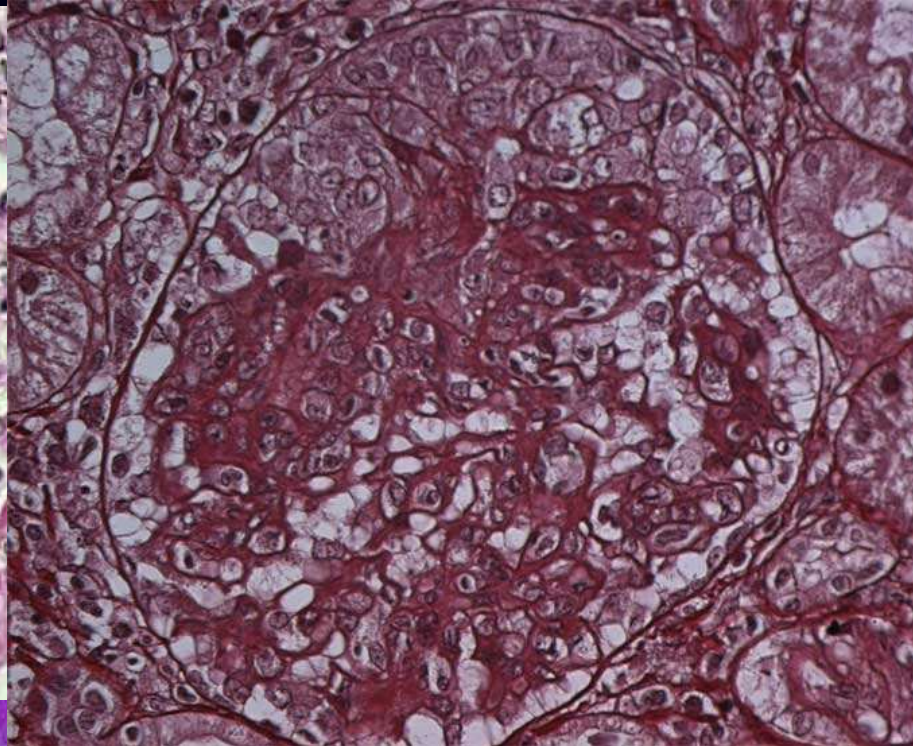
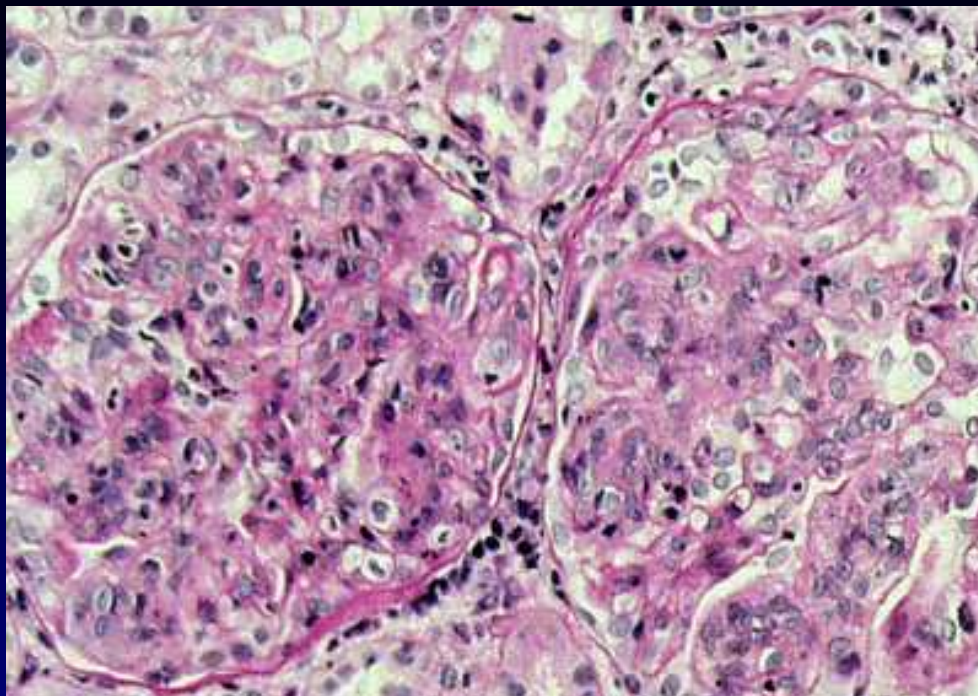
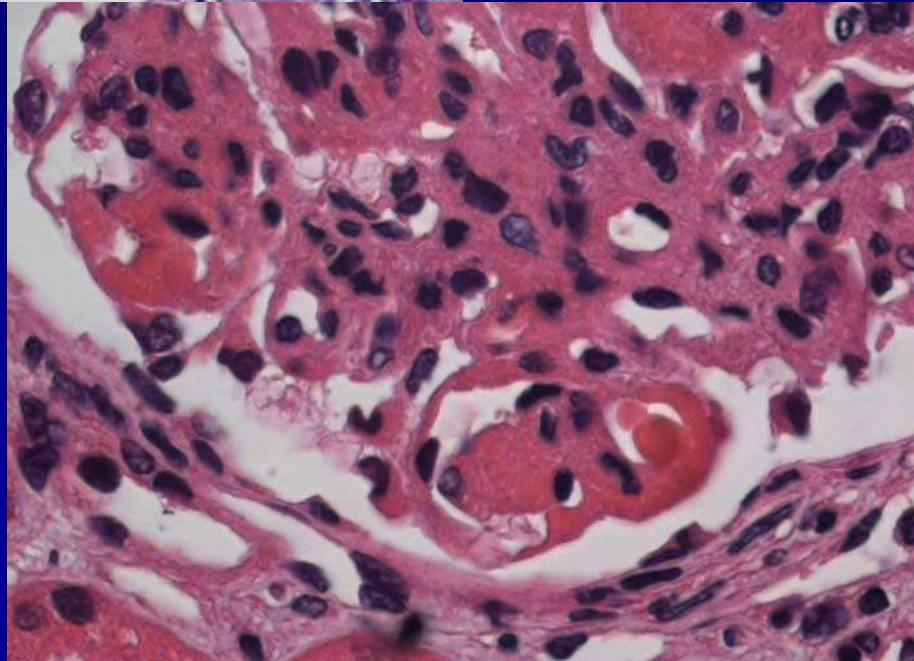
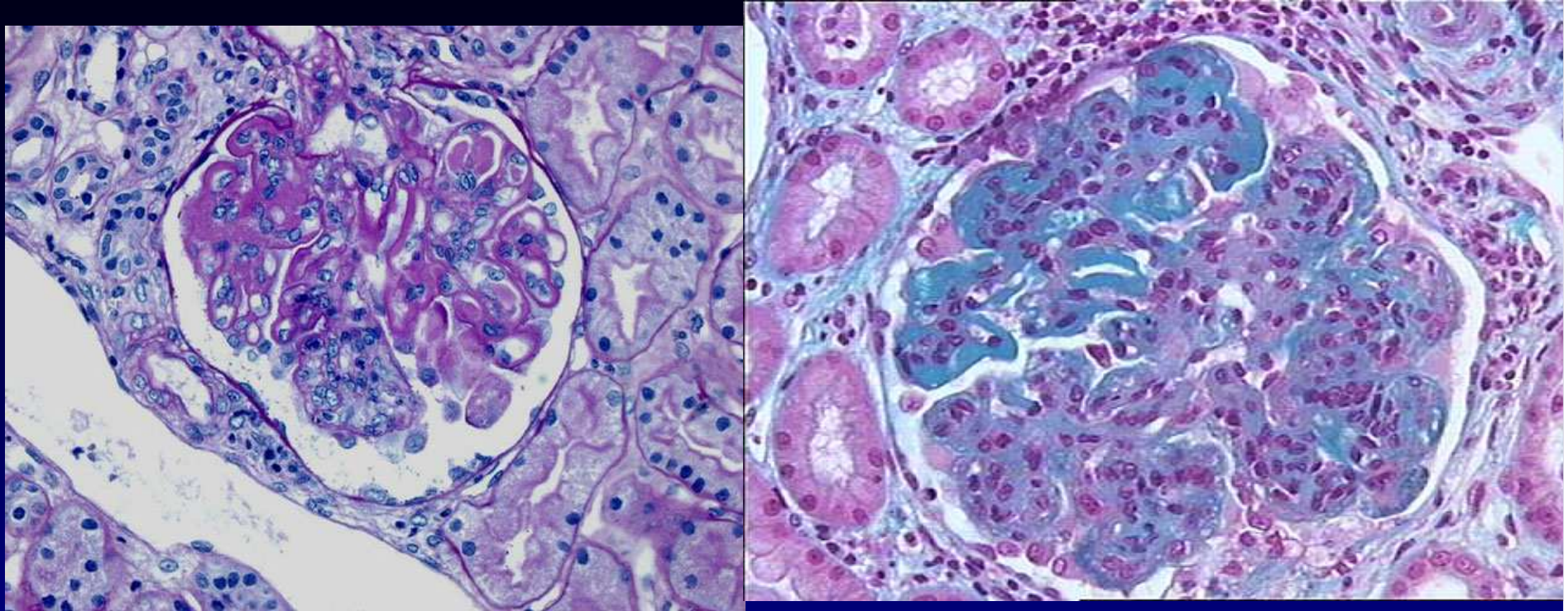
- III **G.Nnefrite proliferativa focale**
- MO: alla prolif. mesangiale si associano aree focali di proliferazione intra o extracapillare e/o necrosi. (in < 50% dei glomeruli)

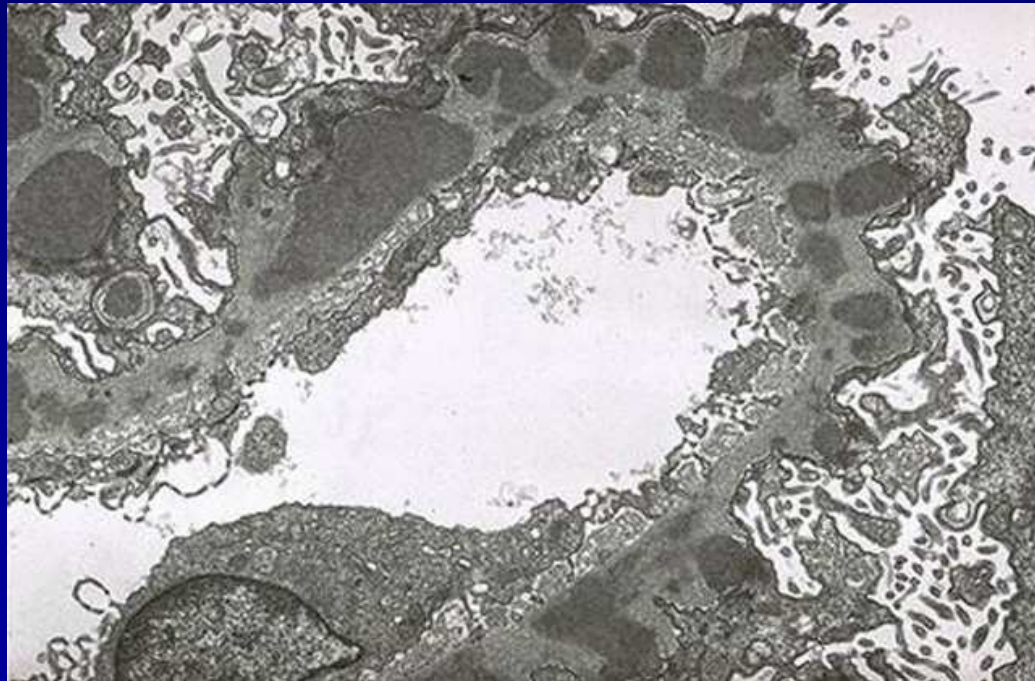
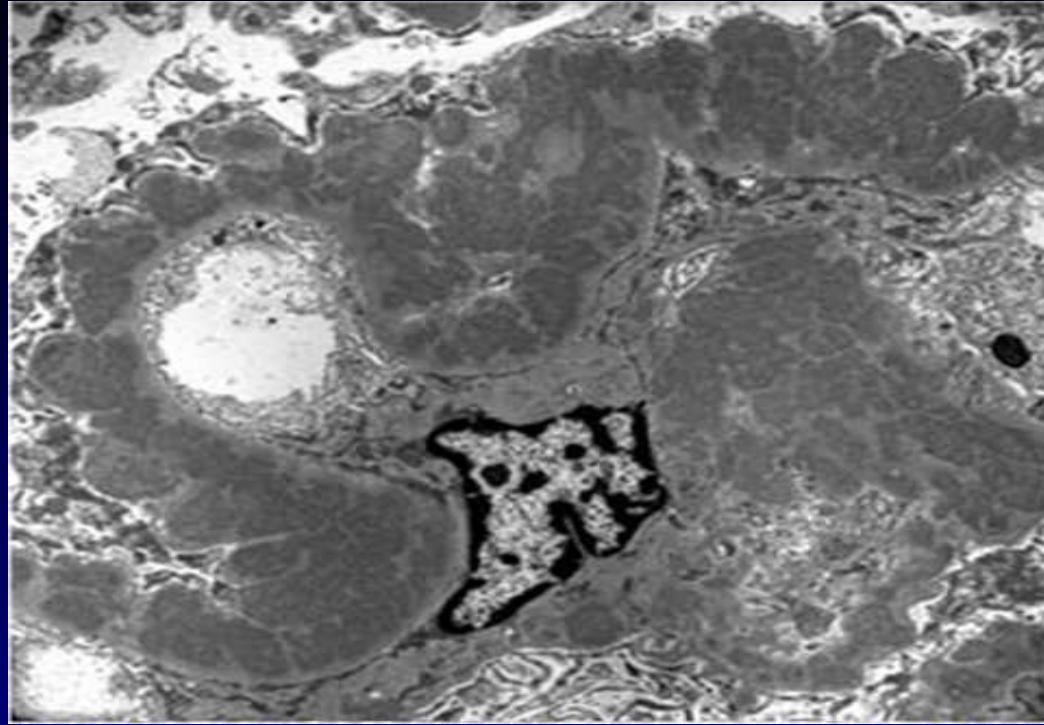
- IMF:depositi mesangiali e in alcuni punti anche sottoendoteliali)

Nefrite Lupica Classe III

IgG
IgM
C1q
C3

Classificazione istologica della nefrite lupica

CLASSE

- **I Normale**
- II **GNefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC)
- III **GNF proliferativa focale** (MO: alla prolif. mesangiale si associano in < 50 % dei glomeruli aree focali di proliferazione intra o extracapillare e/o necrosi. IMF:depositi mesangiali e in alcuni punti anche sottoendoteliali)
- IV **G.Nefrite proliferativa diffusa**
- MO: prolif.cellulare intra o extracapillare in tutti i glomeruli, ispessimento membrane basali, talvolta necrosi.
- IMF: depositi diffusi nel mesangio , sottoendoteliali, intramembranosi)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IgG
IgM
IgA
C1q
C3
C4

Classificazione istologica della nefrite lupica

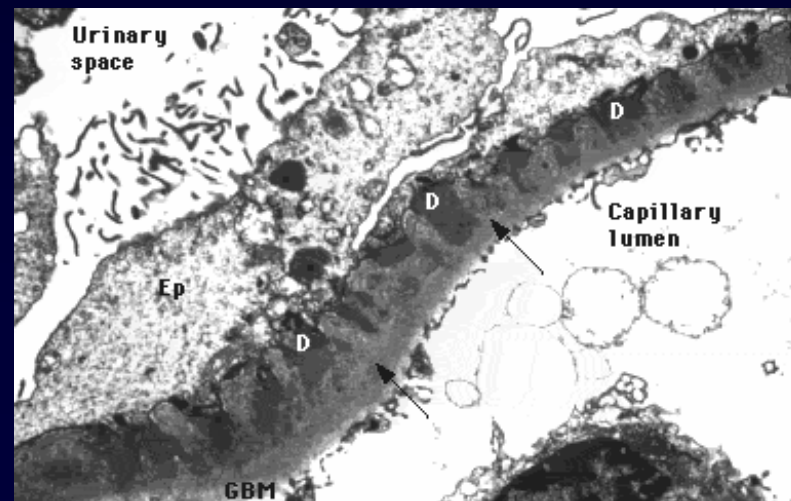
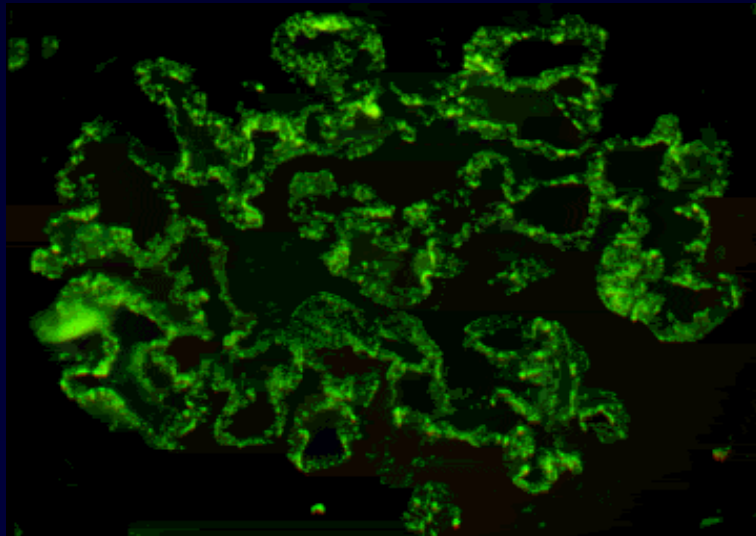
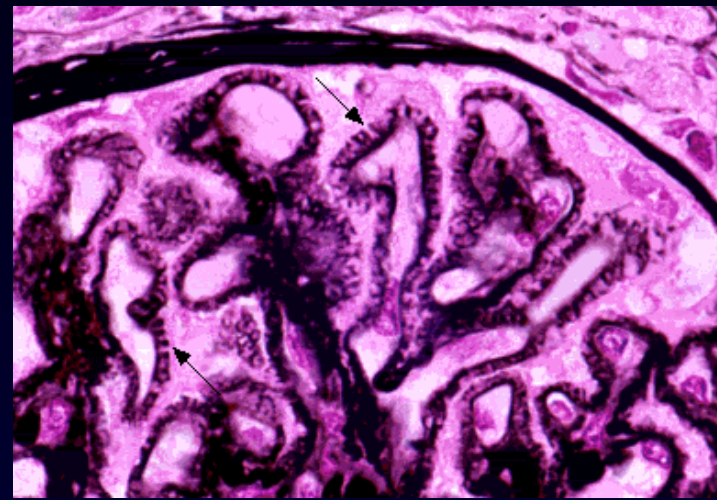
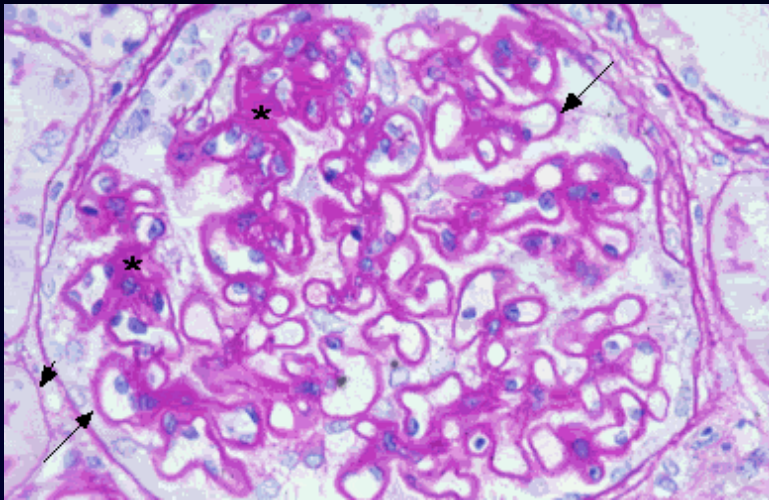
CLASSE

- **I Normale**
- II **GNefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC)
- III **GNF proliferativa focale** (MO: alla prolif. mesangiale si associano in < 50 % dei glomeruli aree focali di proliferazione intra o extracapillare e/o necrosi. IMF:depositi mesangiali e in alcuni punti anche sottoendoteliali)
- IV **GNF proliferativa diffusa** (MO:prolif.cellulare intra o extracapillare in tutti i glomeruli,ispessimento membrane basali,talvolta necrosi. IMF:depositi diffusi nel mesangio e sottoendoteliali,intramembranosi)
- V **GNF Membranosa** (MO:ispessimento generalizzato delle anse capillari. IMF: IMC solo subepiteliali)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Membranous Nephropathy

IgG ; C1q ; C3

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITE LUPICA

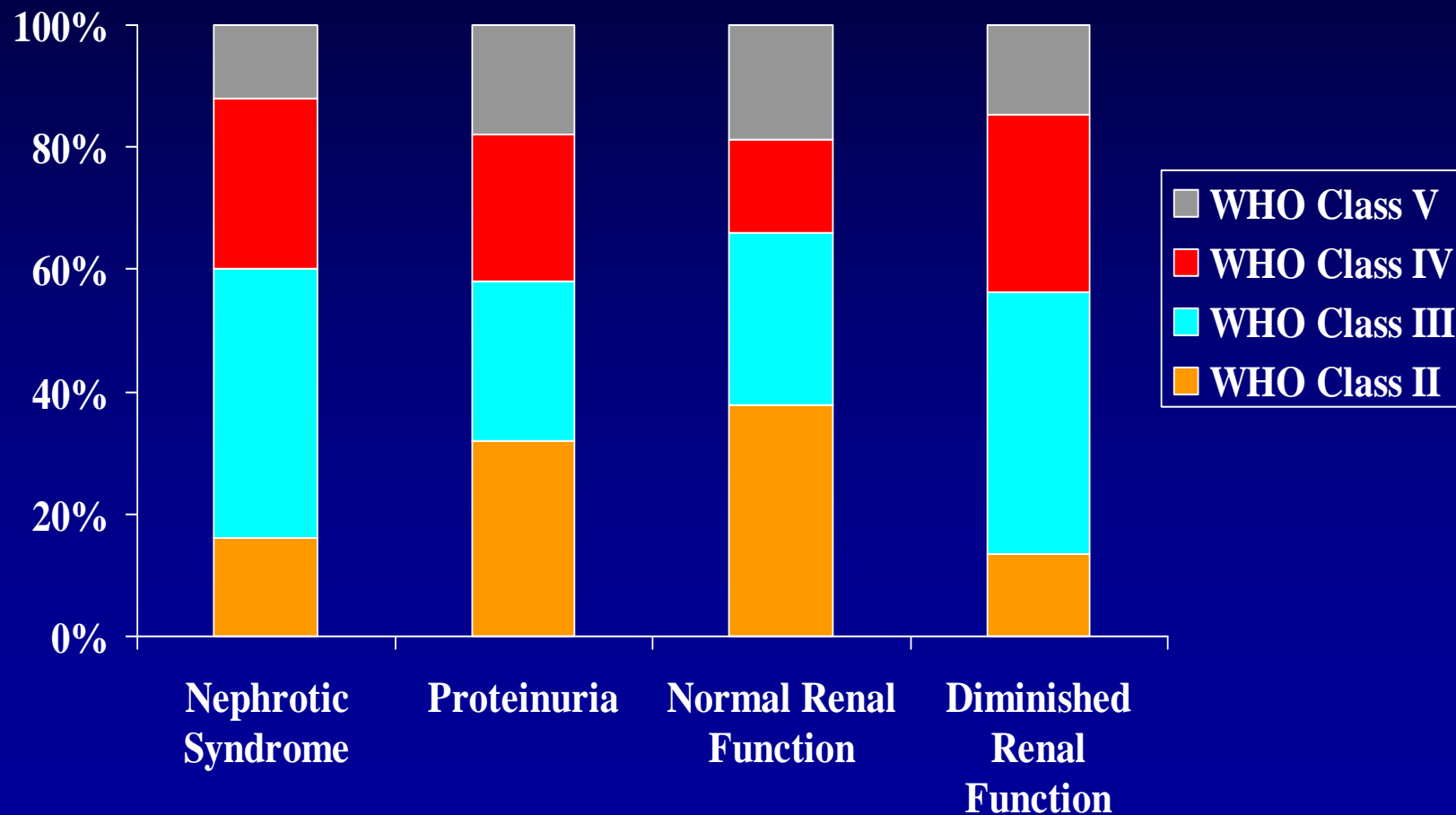
Frequenza

- glomerulonefrite proliferativa diffusa **40/60%**
- glomerulonefrite proliferativa focale **10/20%**
- glomerulonefrite membranosa **10/20%**
- glomerulonefrite mesangiale **10/20%**

MODI DI ESORDIO NEFRITE LUPICA

- SINDROME NEFROSICA (40%)
- SINDROME NEFRITICA
- ANOMALIE URINARIE (microematuria/proteinuria)
- GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Clinicopathologic Correlations in Lupus Nephritis

SINDROME DI SCHOENLEIN-HENOCH

E' UNA MALATTIA SISTEMICA CARATTERIZZATA DA UN INTERESSAMENTO:

- CUTANEO (PORPORA)
- ARTICOLARE (ARTRALGIE)
- ADDOMINALE (DOLORI ADDOMINALI, MELENA)
- RENALE (Nel 50 – 70% dei casi)

E' PIU' FREQUENTE NELL'ETA' PEDIATRICA

SINDROME DI SCHOENLEIN-HENOCH

PATOGENESI

- INFEZIONI BATTERICHE O VIRALI
- ANTIGENI ALIMENTARI
- FARMACI
- VACCINAZIONI

ABNORME PRODUZIONE DI IgA
(in soggetti geneticamente predisposti)

FORMAZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI IgA

DEPOSIZIONE :

Nei capillari cutanei e intestinali → Vasculite

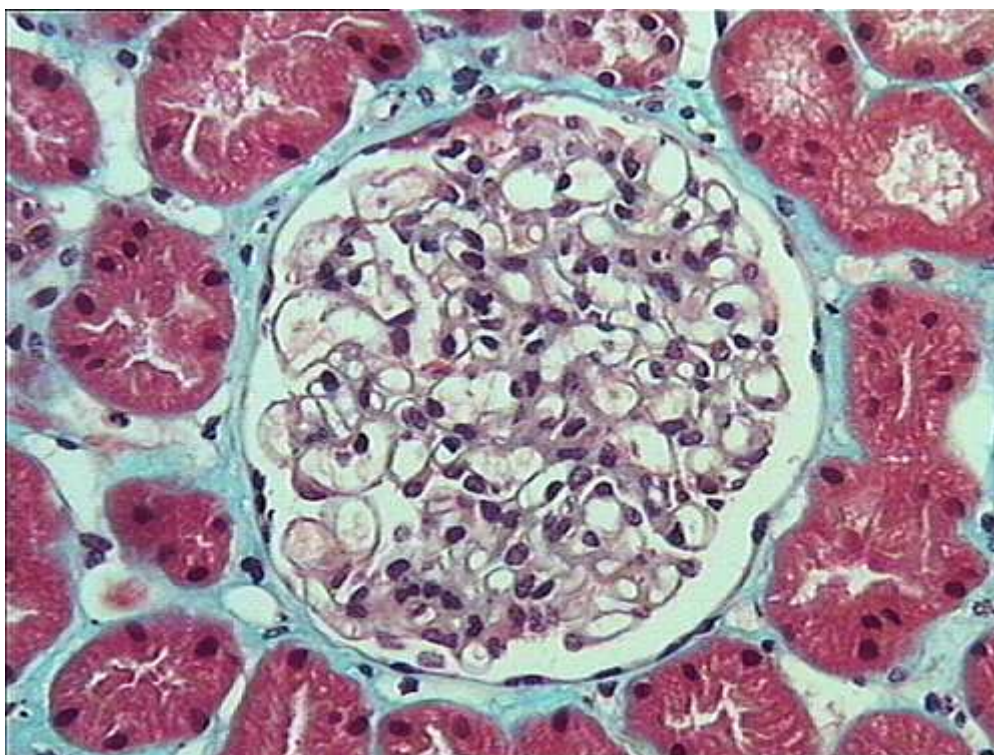
Nel mesangio e capillari glomerulari → G.nefrite

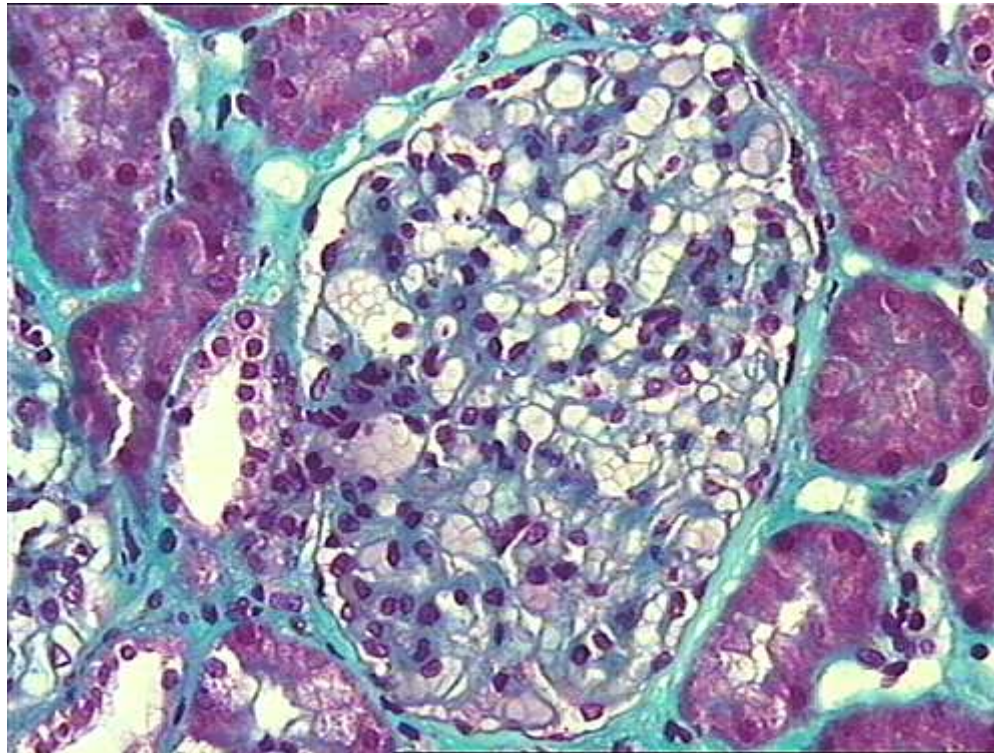
SINDROME DI SCHOENLEIN-HENOCH

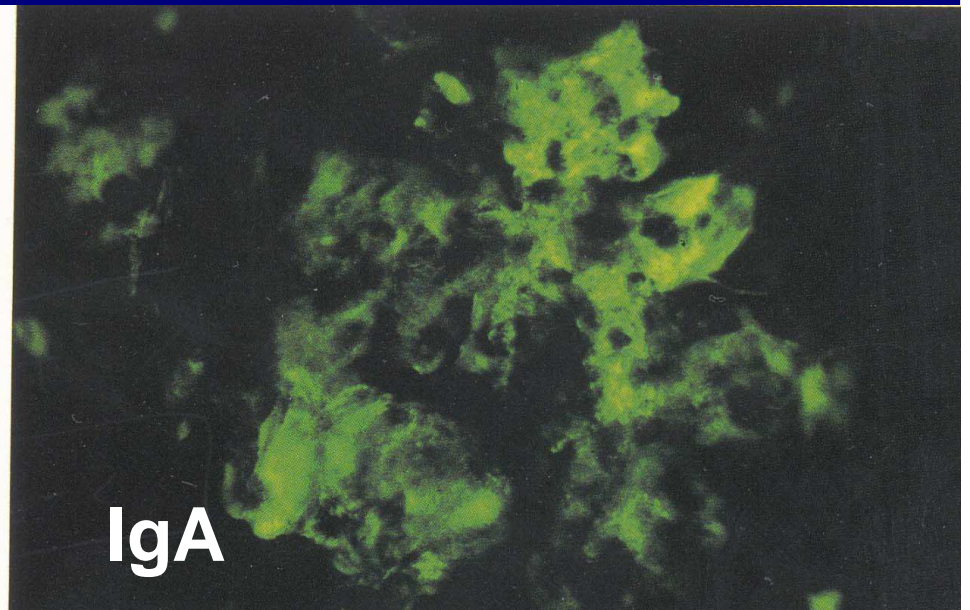
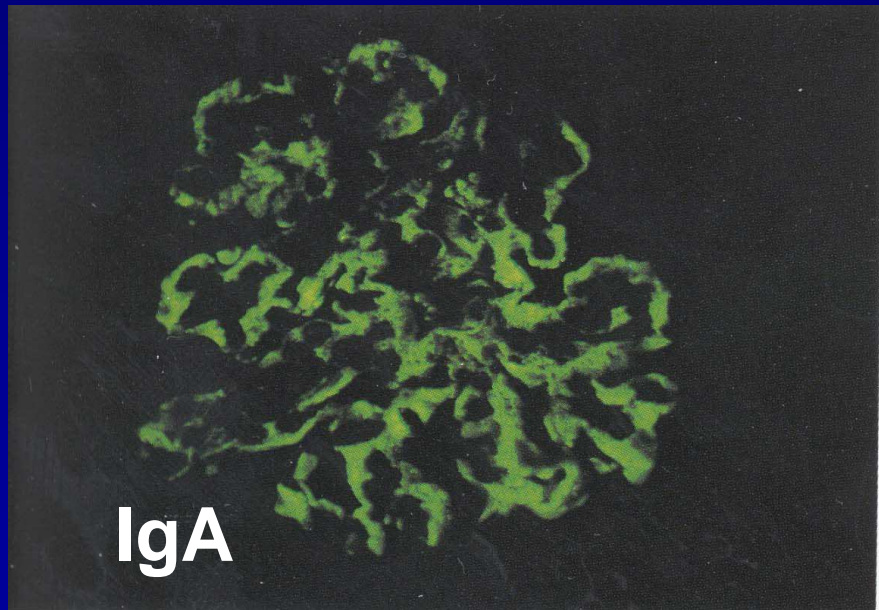
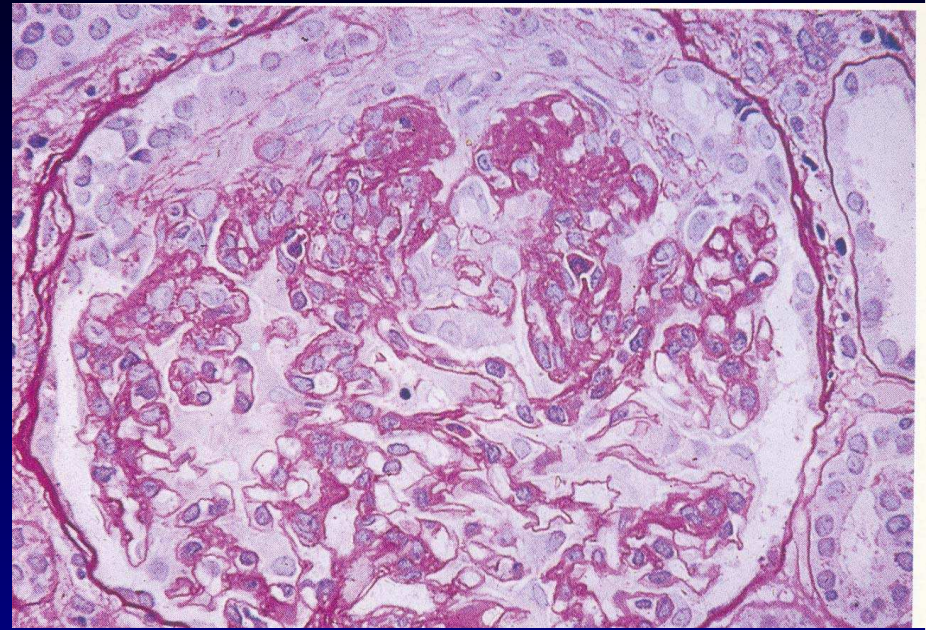
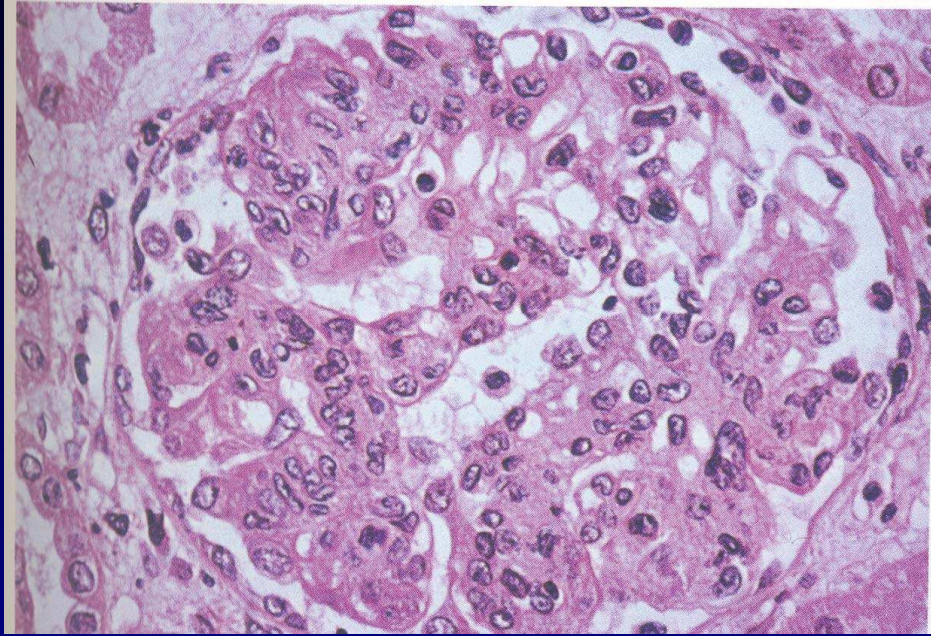
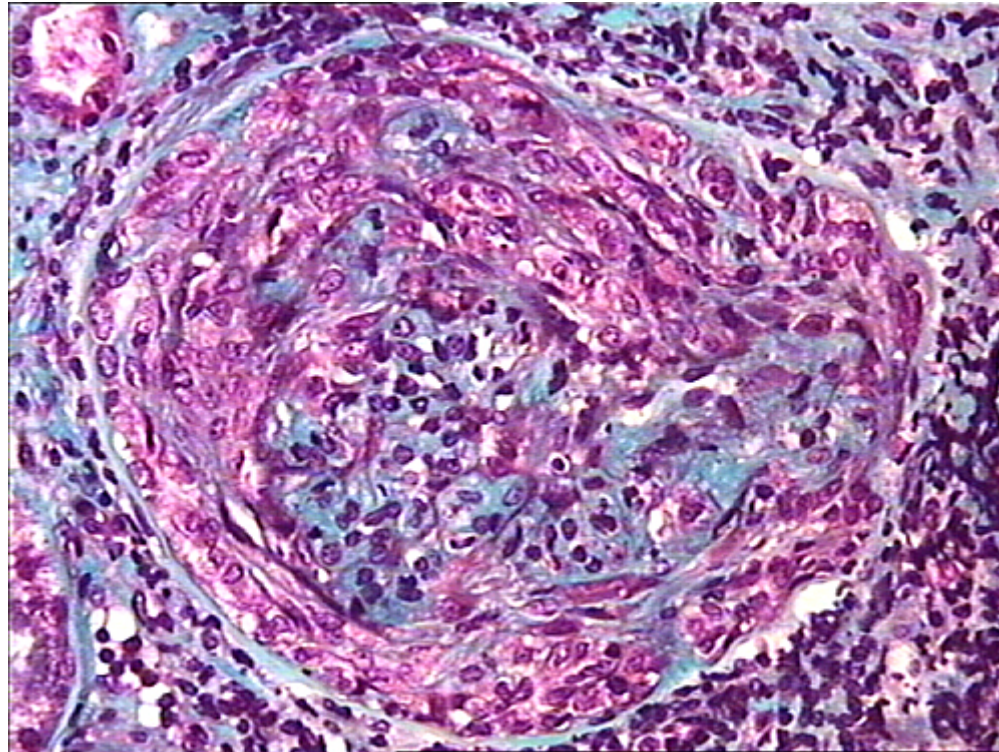
Manifestazioni Renali

* Microematuria
* Macroematuria
* Proteinuria
* Sindrome Nefrosica
* Sindrome Nefritica
* Insufficienza Renale Rapidamente evolutiva

(correlazioni con quadro istologico)

Glomerulonefrite in corso di sindrome di Schönlein-Henoch

CLASSE I: glomeruli possono presentare delle alterazioni minime ed apparire praticamente normali.

Glomerulonefrite in corso di sindrome di Schönlein-Henoch

CLASSE II: Un quadro morfologico abbastanza comune è caratterizzato da una proliferazione puramente mesangiale focale e segmentaria di modesta entità.

Sindrome di S-Henoch
IgA
IgA

Glomerulonefrite in corso di sindrome di Schönlein-Henoch

Le semilune circonferenziali floride con compressione flocculare marcata possono essere presenti nell'80-100% dei glomeruli.

CRIOGLOBULINEMIA

Malattia sistemica legata alla presenza nel siero di immunoglobuline che precipitano alla temperatura di 4 gradi

CLASSIFICAZIONE DELLE CRIOGLOBULINEMIE

In base alla composizione del crioprecipitato si distinguono TRE tipi di crioglobuline

*** TIPO I**

Costituita da una singola immunoglobulina monoclonale : IgG,IgA,IgM,Bence Jones (associata a malattie linfoproliferative)

*** TIPO II**

Si ritrovano due immunoglobuline : IgG policlonale e IgM monoclonale con attività anti IgG
(Epatite C ; malattie linfoproliferative)

*** TIPO III**

Si ritrovano due immunoglobuline entrambe policlonali : IgG , IgM
(M. immunologiche, Epatite C , Essenziale)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PATOGENENSI CRIOGLOBULINEMIA

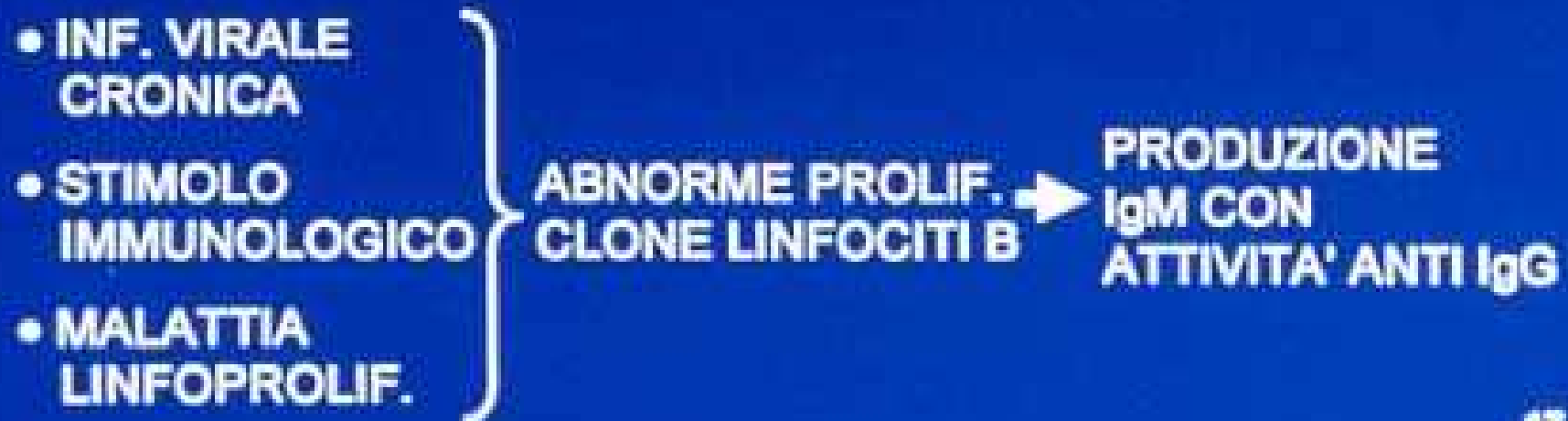
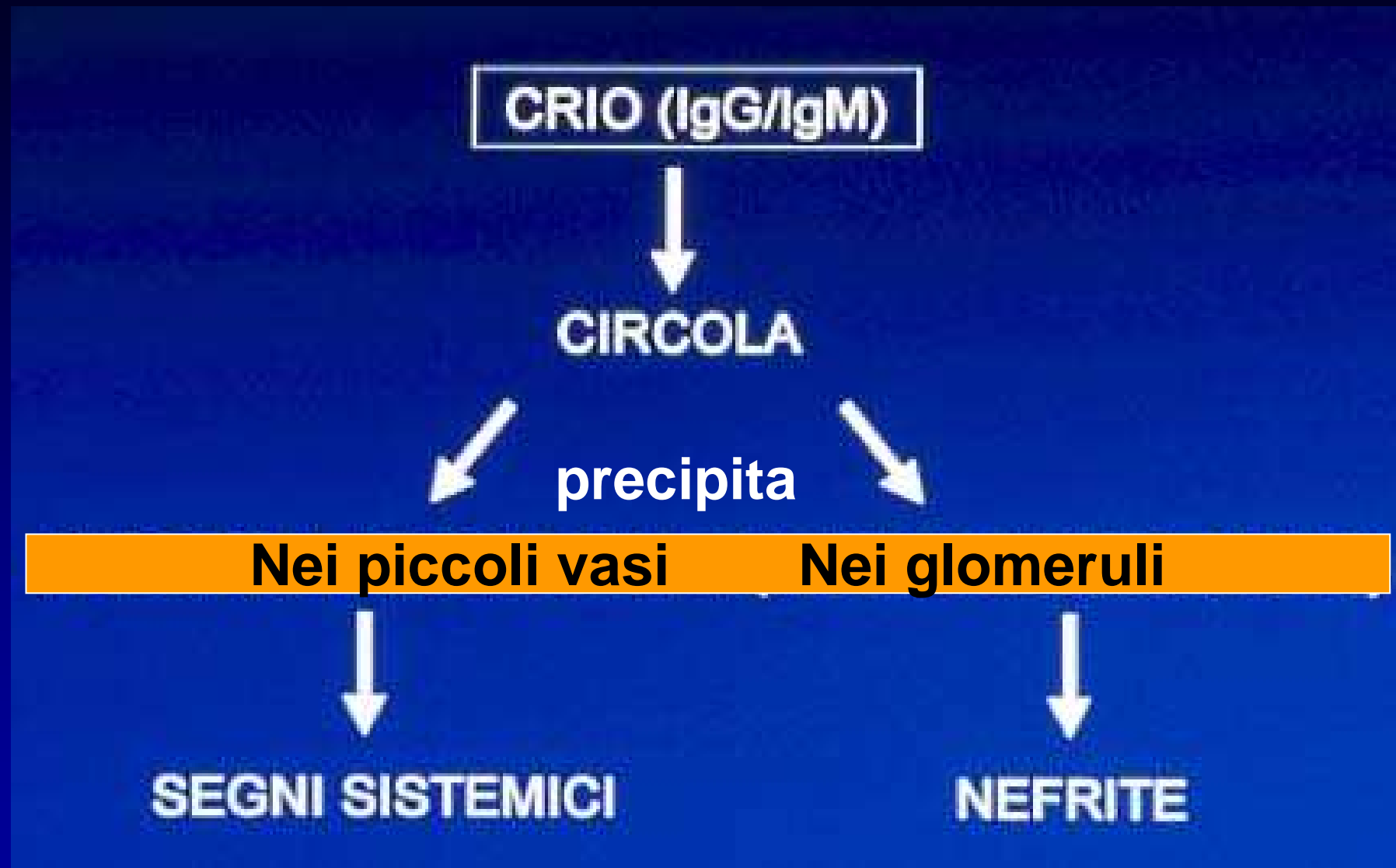
IgG (Antigene) - IgM (Anticorpo)

IgM MONOCLONALE CHE HA UNA ATTIVITA' ANTICORPALE CONTRO IgG PROVIENE DA UNA ABNORME PROLIFERAZIONE DI UN CLONE CELLULARE LINFOCITI B PROBABILMENTE COME CONSEGUENZA DI UNA INFEZIONE VIRALE CRONICA O DI UNA MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA

- INF. VIRALE CRONICA
- STIMOLO IMMUNOLOGICO
- MALATTIA LINFOPROLIF.

} ABNORME PROLIF. CLONE LINFOCITI B → PRODUZIONE IgM CON ATTIVITA' ANTI IgG

17

CRIO (IgG/IgM)
CIRCOLA
precipita
Nei piccoli vasi
Nei glomeruli
SEGNI SISTEMICI
NEFRITE

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA CRIOGLOBULINEMIA

A) SINTOMATOLOGIA EXTRARENALE

ASTENIA, FEBBRE, MIALGIE, ARTRALGIE
PORPORA (soprattutto a. inferiori)
EPATO-SPLENOMEGALIA
COLICHE ADDOMINALI
NEUROPATIA PERIFERICA

MULTICENTER STUDY ON HEPATITIS C VIRUS-RELATED CRYOGLOBULINEMIC GLOMERULONEPHRITIS

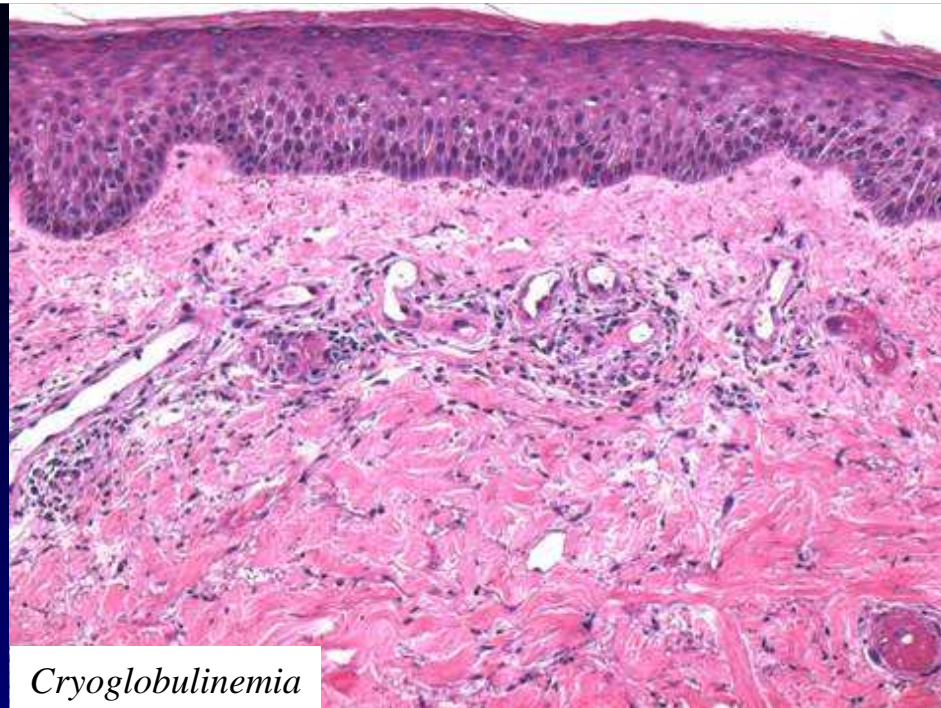
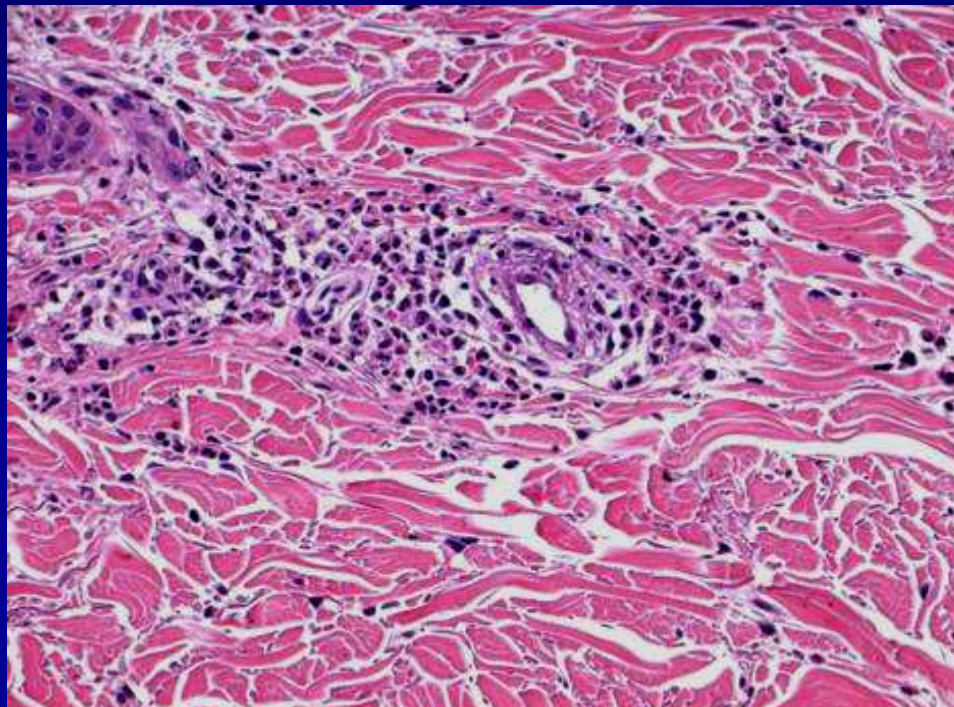
Roccatello D et al Am. J. Kidney Dis. 2007

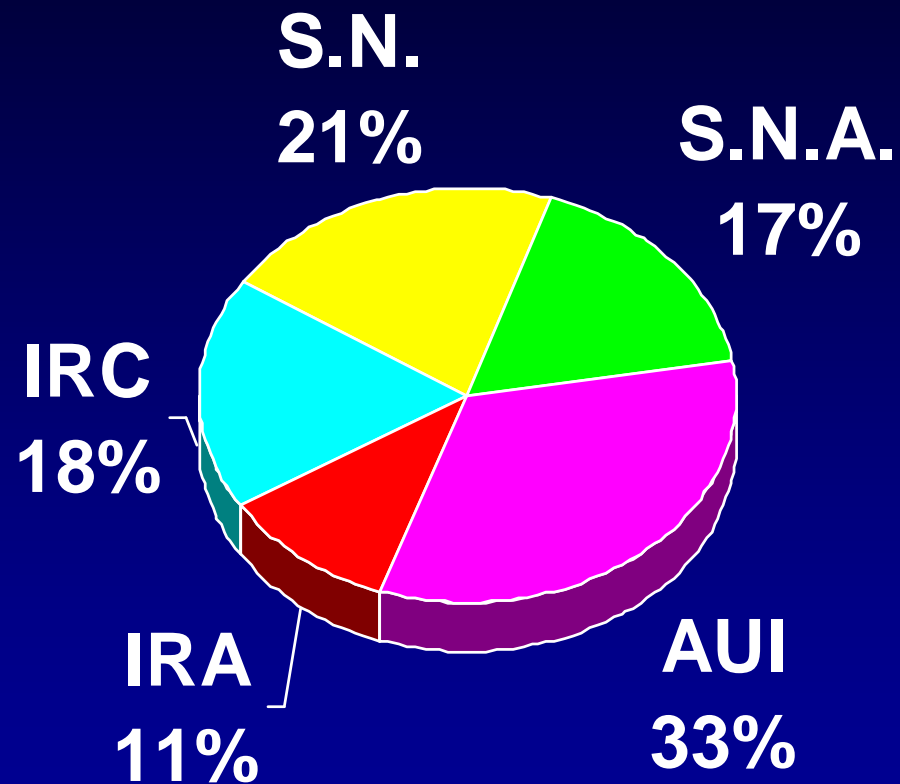
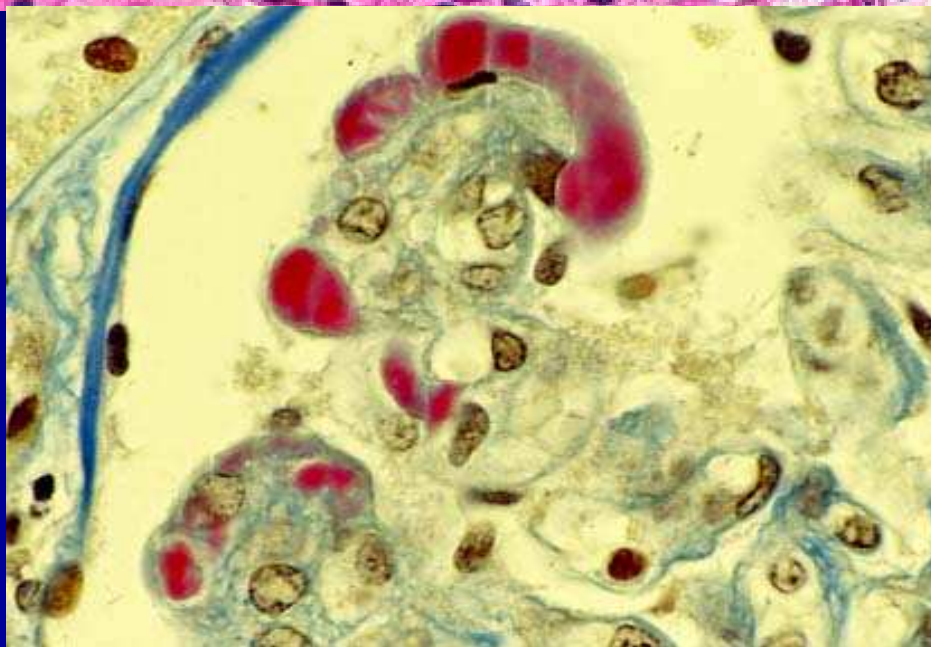
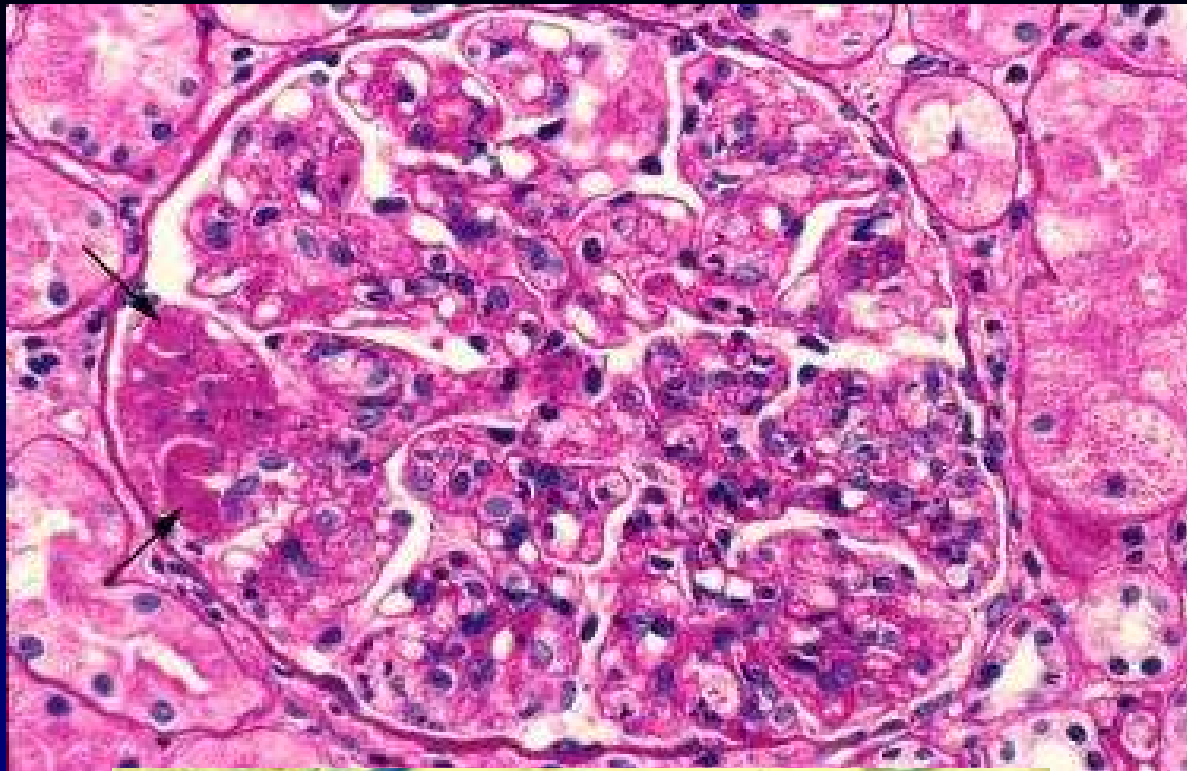
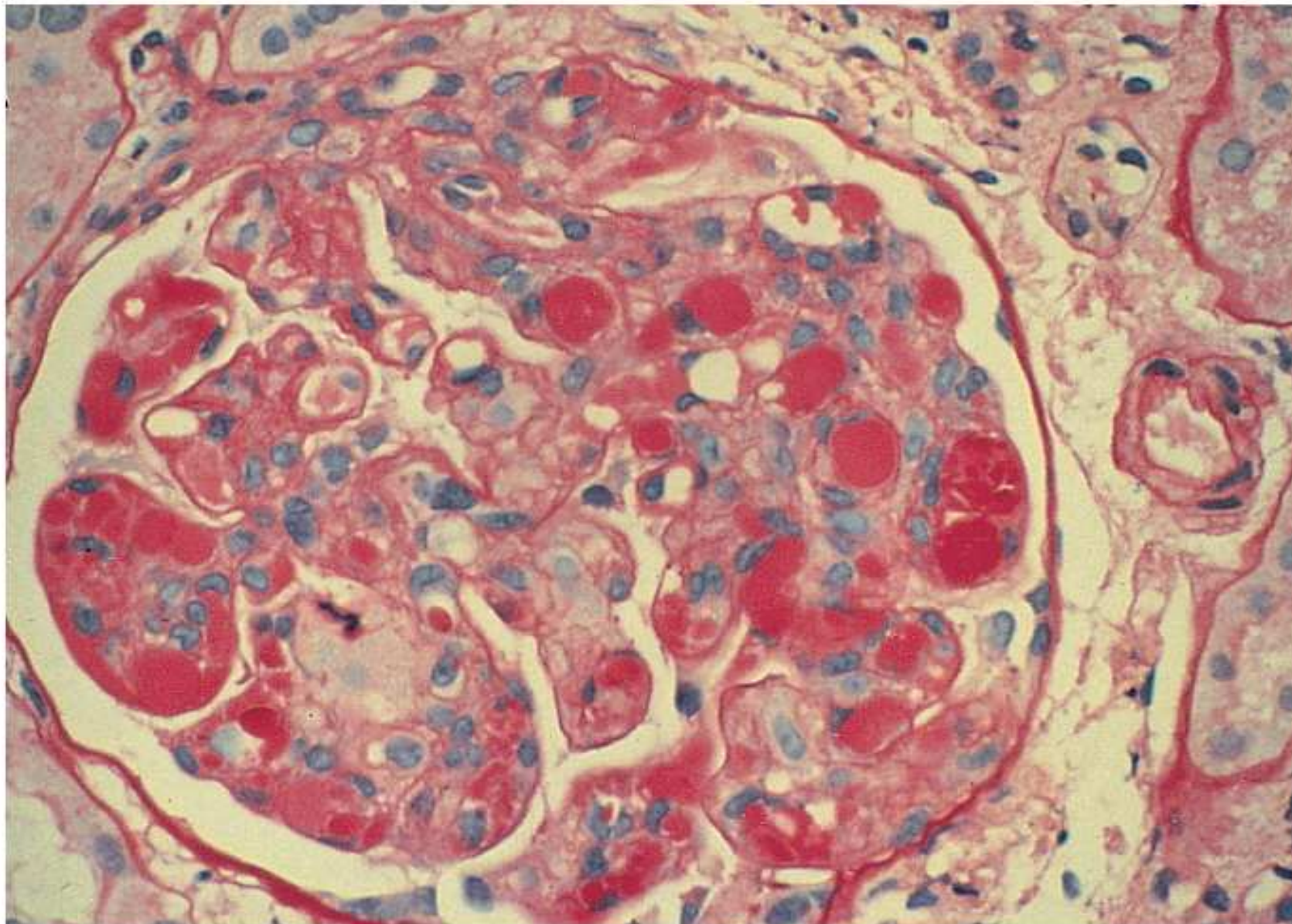
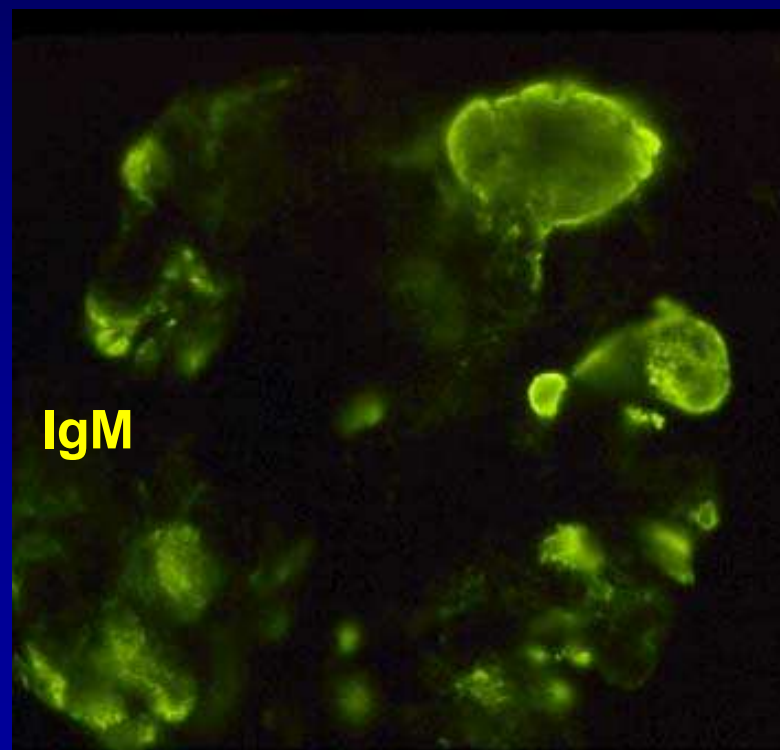
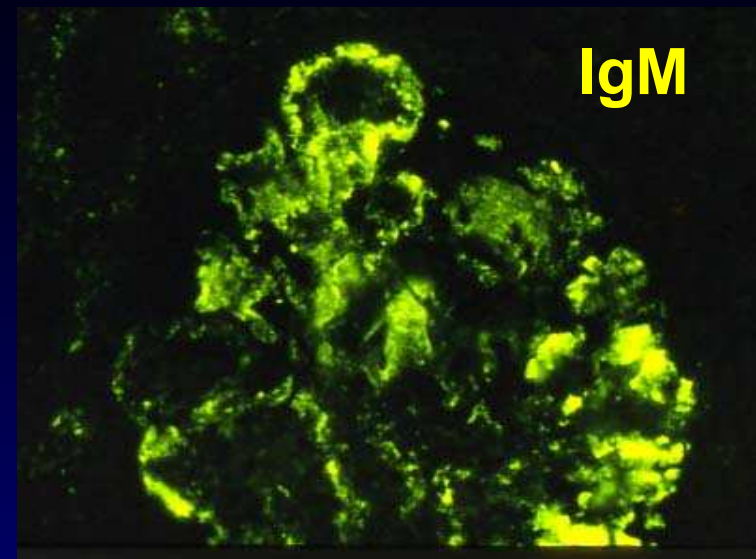
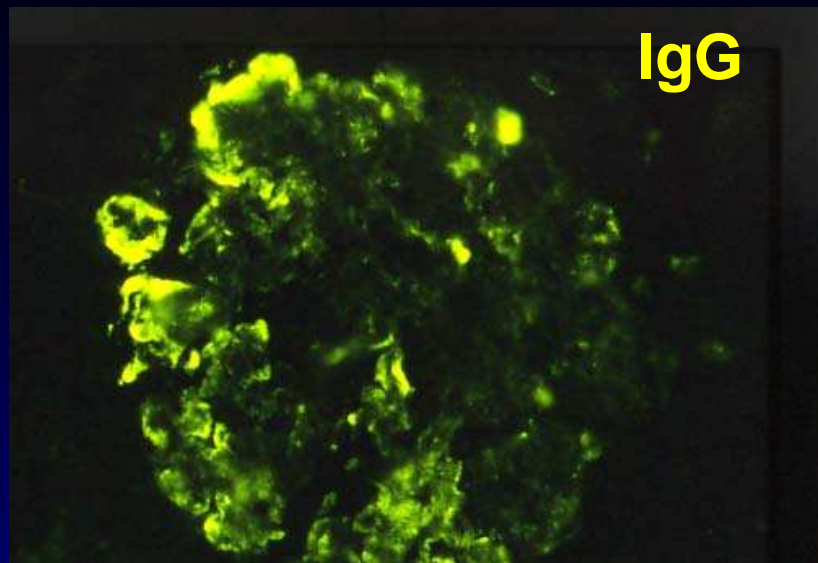
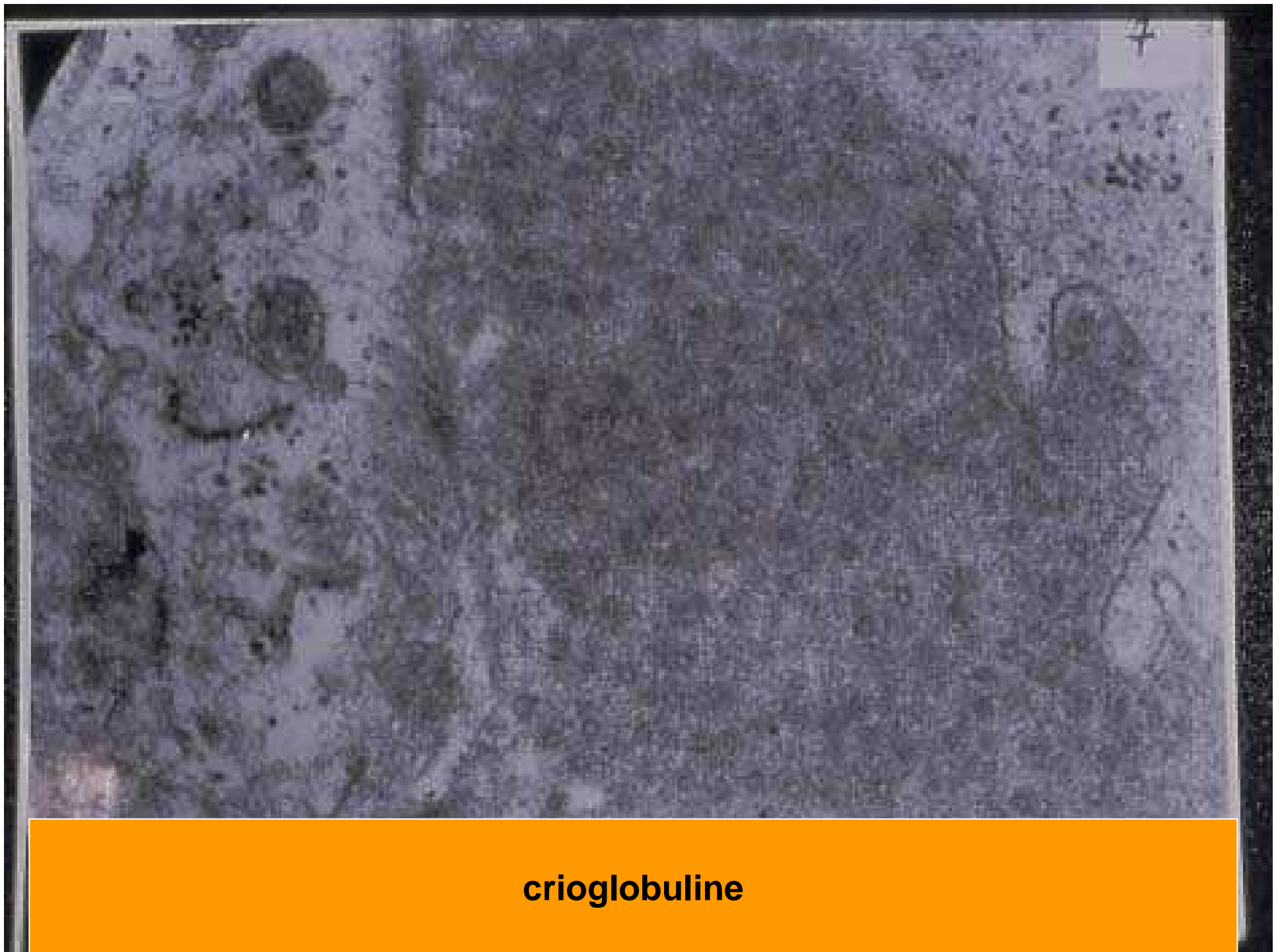
Quadro Sistemico

Porpora	66 %
Artralgie	39
Febbre	16
Neuropatia	10
Addominalgie	8
Astenia	6

%

crioglobulinemia

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Cryoglobulinemia

MANIFESTAZIONI RENALI DELLA CRIOGLOBULINEMIA

Gruppo italiano di immunopatologia renale, AJKD, 2007

G.Nefrite Crioglobulinemica

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

crioglobuline

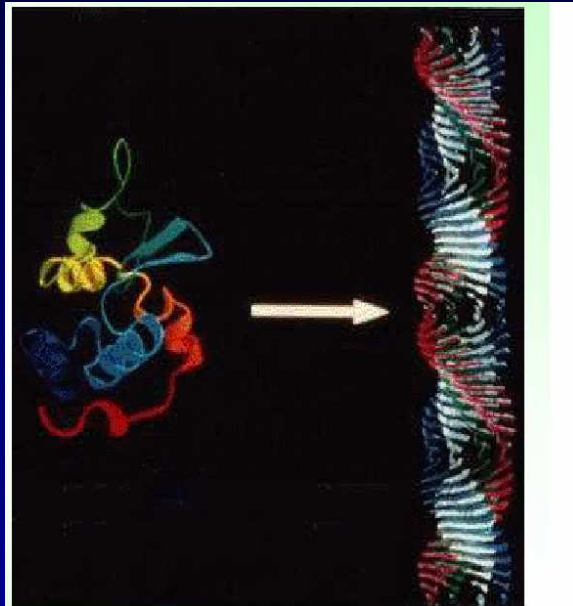
AMILOIDOSI

E' UNA MALATTIA SISTEMICA CARATTERIZZATA DALLA DEPOSIZIONE IN DIVERSI ORGANI DI UNA SOSTANZA AMORFA CHIAMATA AMILOIDE PER LA SUA SOMIGLIANZA CON L'AMIDO NELLE COLORAZIONI ISTOLOGICHE

SEDI DI DEPOSIZIONE DELL'AMILOIDE

POLIVISCERALE:

- CUORE
- FEGATO
- MILZA
- INTESTINO
- LINGUA
- SISTEMA NERVOSO
- RENE

L'**AMILOIDE** E' COSTITUITA DA **PROTEINE** CHE PER MOTIVI ANCORA IN PARTE SCONOSCIUTI ASSUMONO UNA COSTITUZIONE **FIBRILLARE**

L'**ORIGINE** DI QUESTE PROTEINE E' **DIVERSA** A SECONDA DELLA MALATTIA DI BASE

TIPO	MALATTIA	PROTEINA
AL	• A. PRIMITIVA • A. SECONDARIA A MIELOMA	CATENE LEGGERE
AA	• A. SECONDARIA A: MALATTIE INFETTIVE CR. (tbc, bronchiectasie, ecc) M. INFIAMMATORIE CR. (a. reumatoide, m. Crohn, ecc)	PROTEINA AA

Origine

- I macrofagi sono capaci di agire su vari precursori proteici dell'amiloide, digerendoli parzialmente e convertendoli in fibrille tutte di aspetto simile

AMILOIDE AL

CLONE PLASMACELLULARE ANOMALO

ECCESSIVA PRODUZIONE DI CATENE LEGGERE

PARZIALE DEGRADAZIONE DA PARTE DEI MACROFAGI

TRASFORMAZIONE IN PROTEINE FIBRILLARI

AMILOIDE AA

STIMOLO INFETTIVO O INFIAMMATORIO CRONICO

AUMENTATA SINTESI EPATICA DI S.A.A.

DEGRADAZIONE INCOMPLETA NEI MACROFAGI

FORMAZIONE DI PROTEINE FIBRILLARI

AMILOIDOSI: MANIFESTAZIONI RENALI

- SINDROME NEFROSICA 80%
- PROTEINURIA 20%

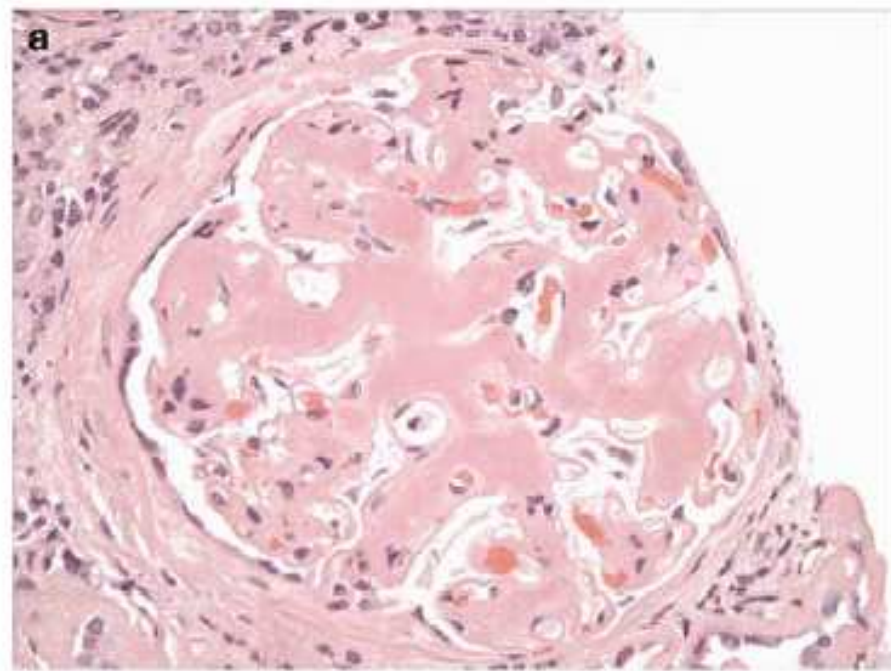
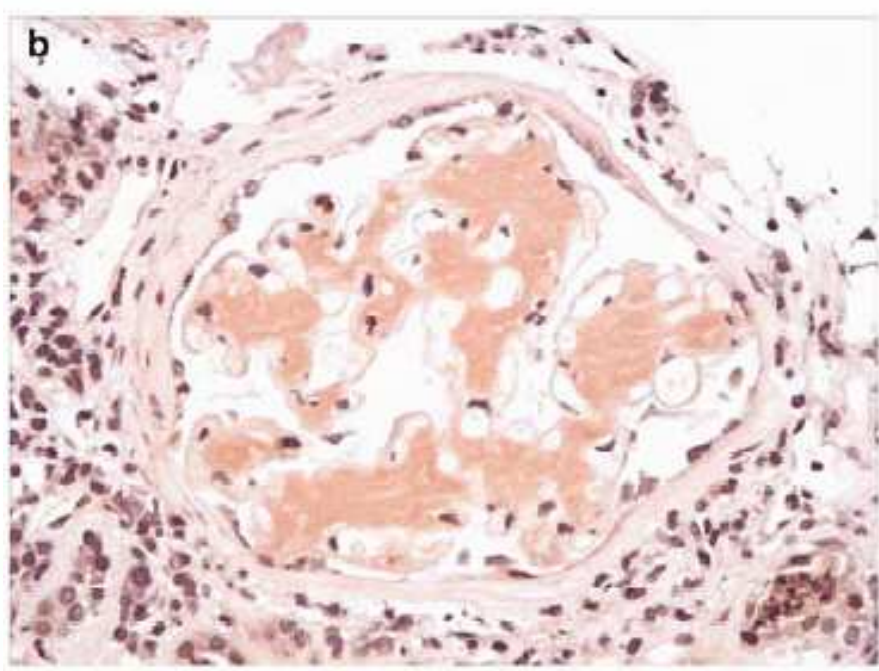
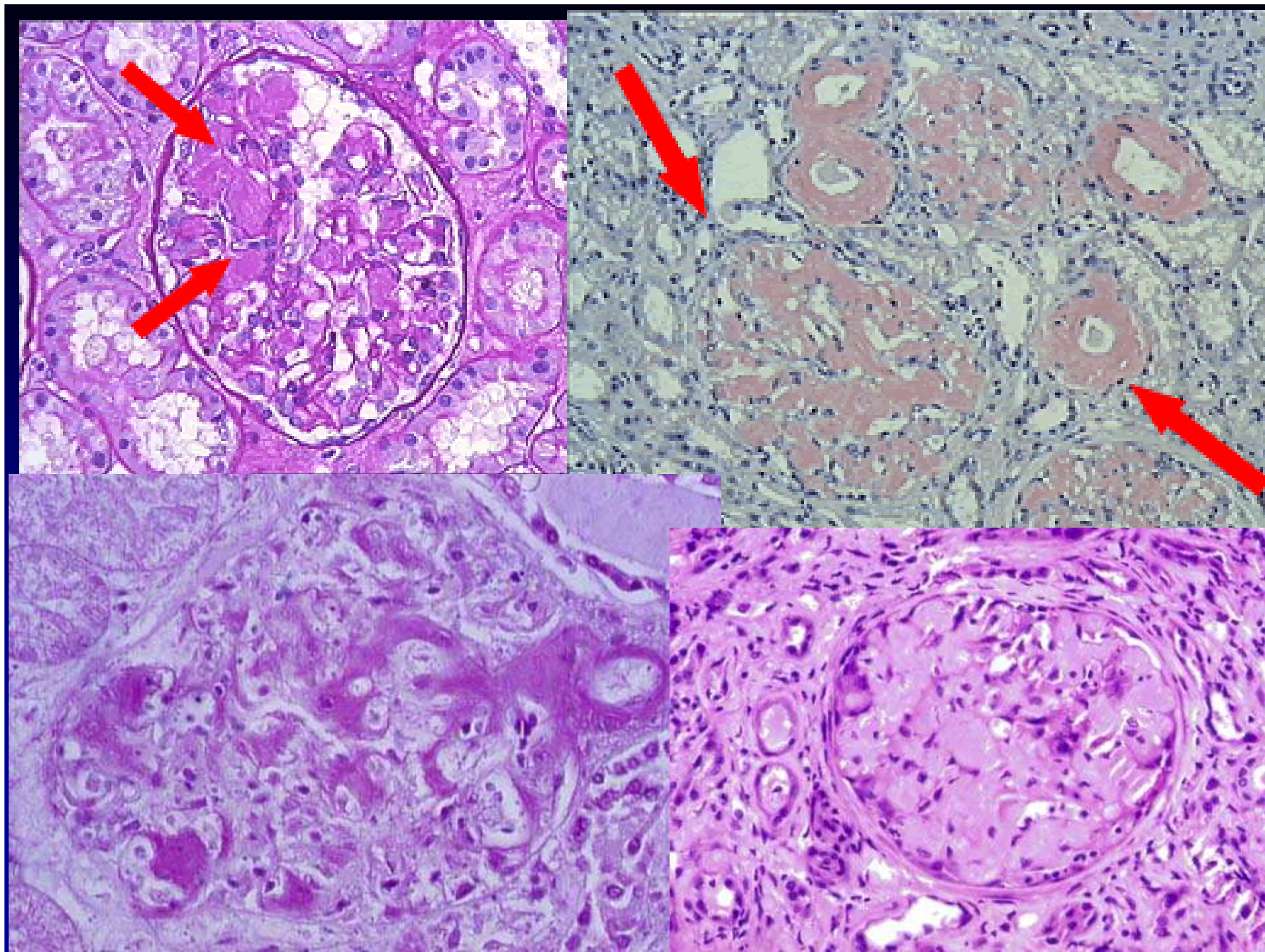
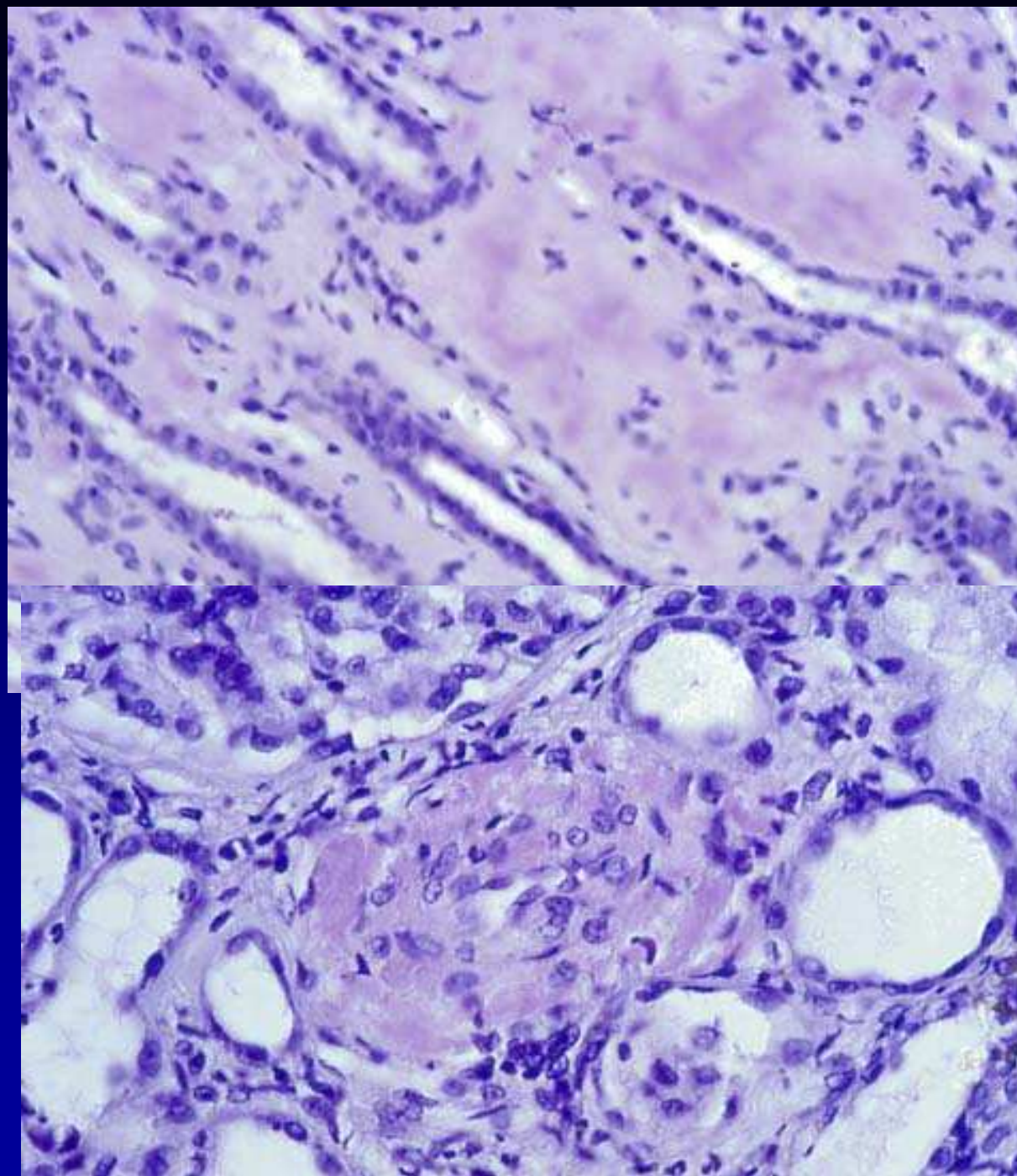
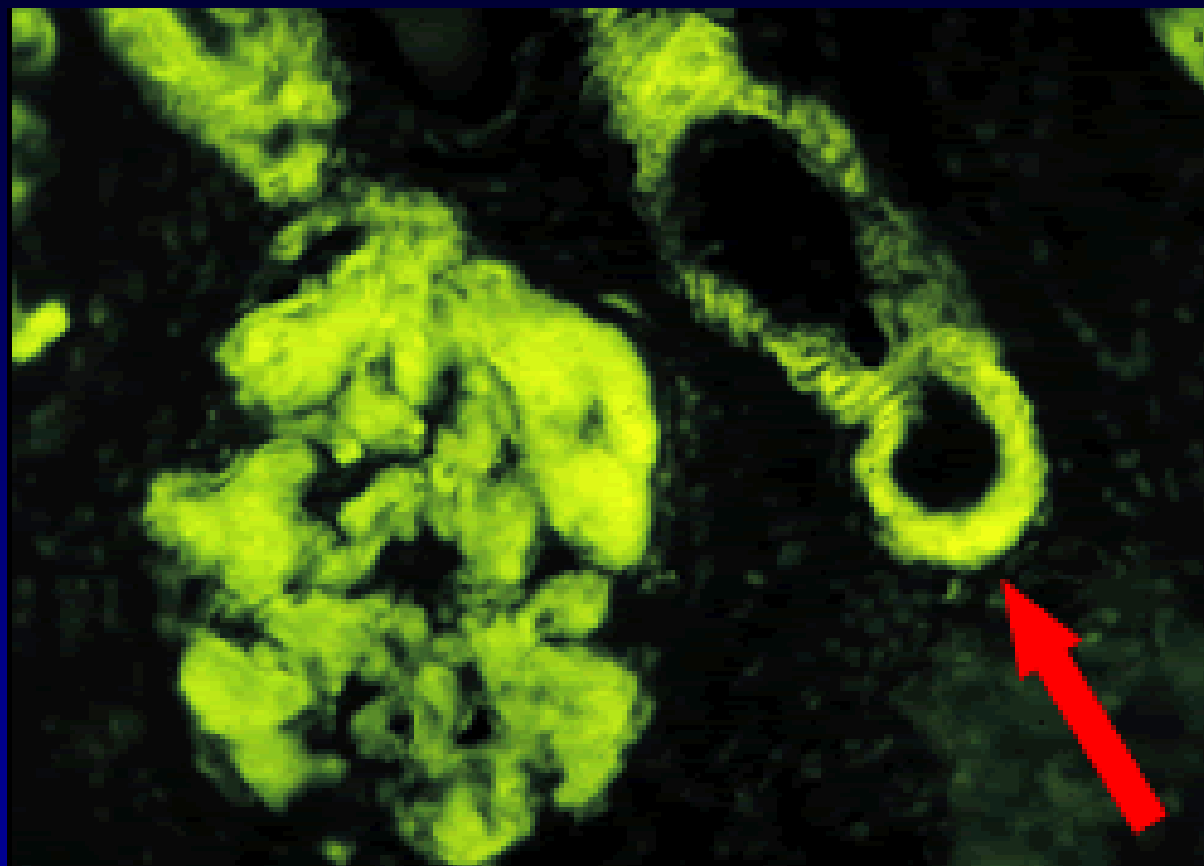
EVOLUZIONE VELOCE VERSO LA INSUFFICIENZA RENALE

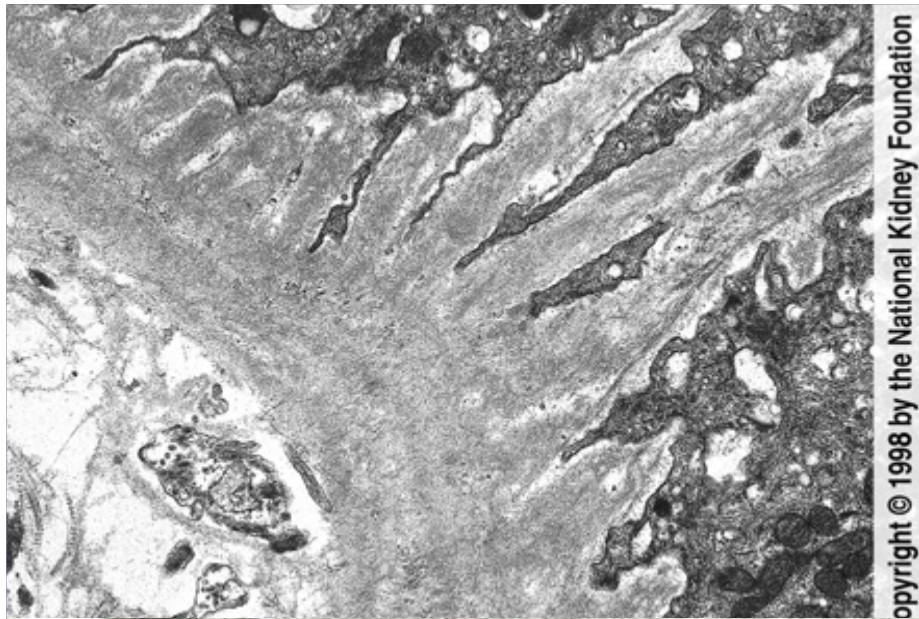
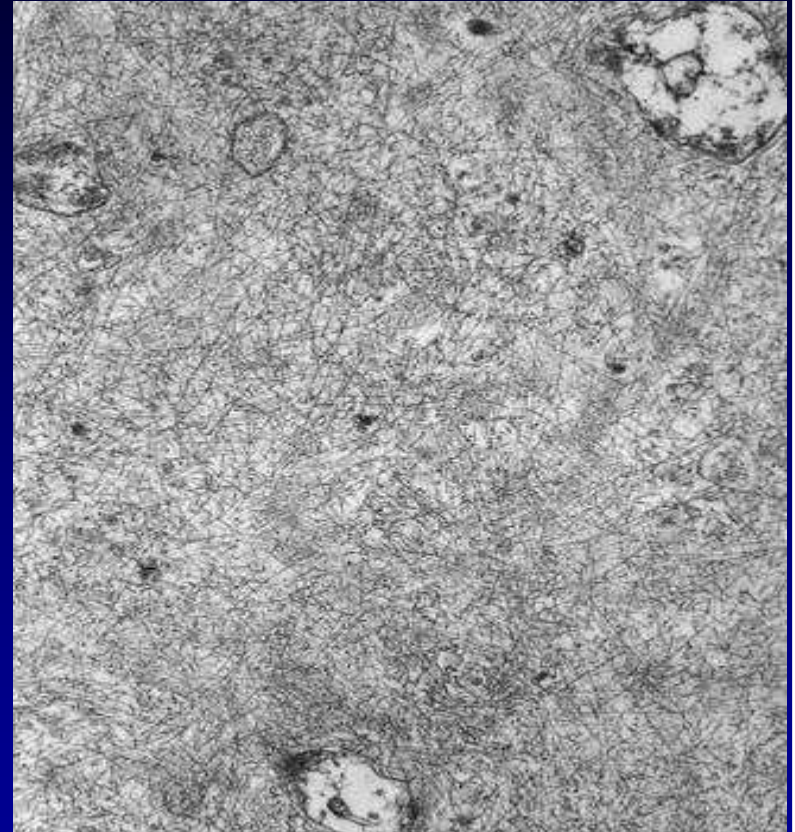
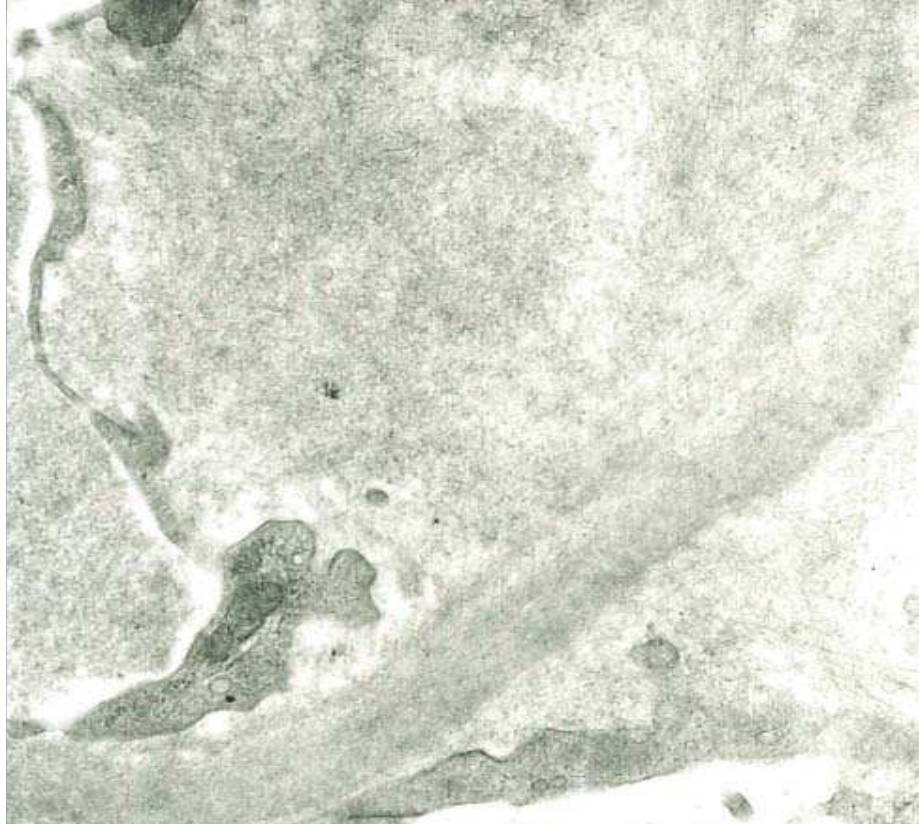
AMILOIDOSI: PATOLOGIA RENALE

AMILOIDE DEPOSITATA NEI:

- GLOMERULI
- PARETE DEI VASI
- INTERSTIZIO

ROSSO CONGO - TIOFLAVINA - M. ELETTR.

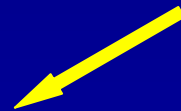
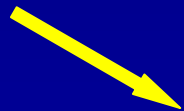
amiloidosi

E-eosina

Rosso Congo

Tioflavina T

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation
Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

MIELOMA

PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DI UN CLONE PLASMACELLULARE

MIELOMA

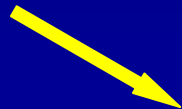
PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DI UN CLONE PLASMACELLULARE

OSTEOLISI

IPERCALCEMIA

DANNO RENALE

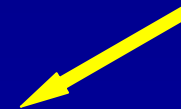
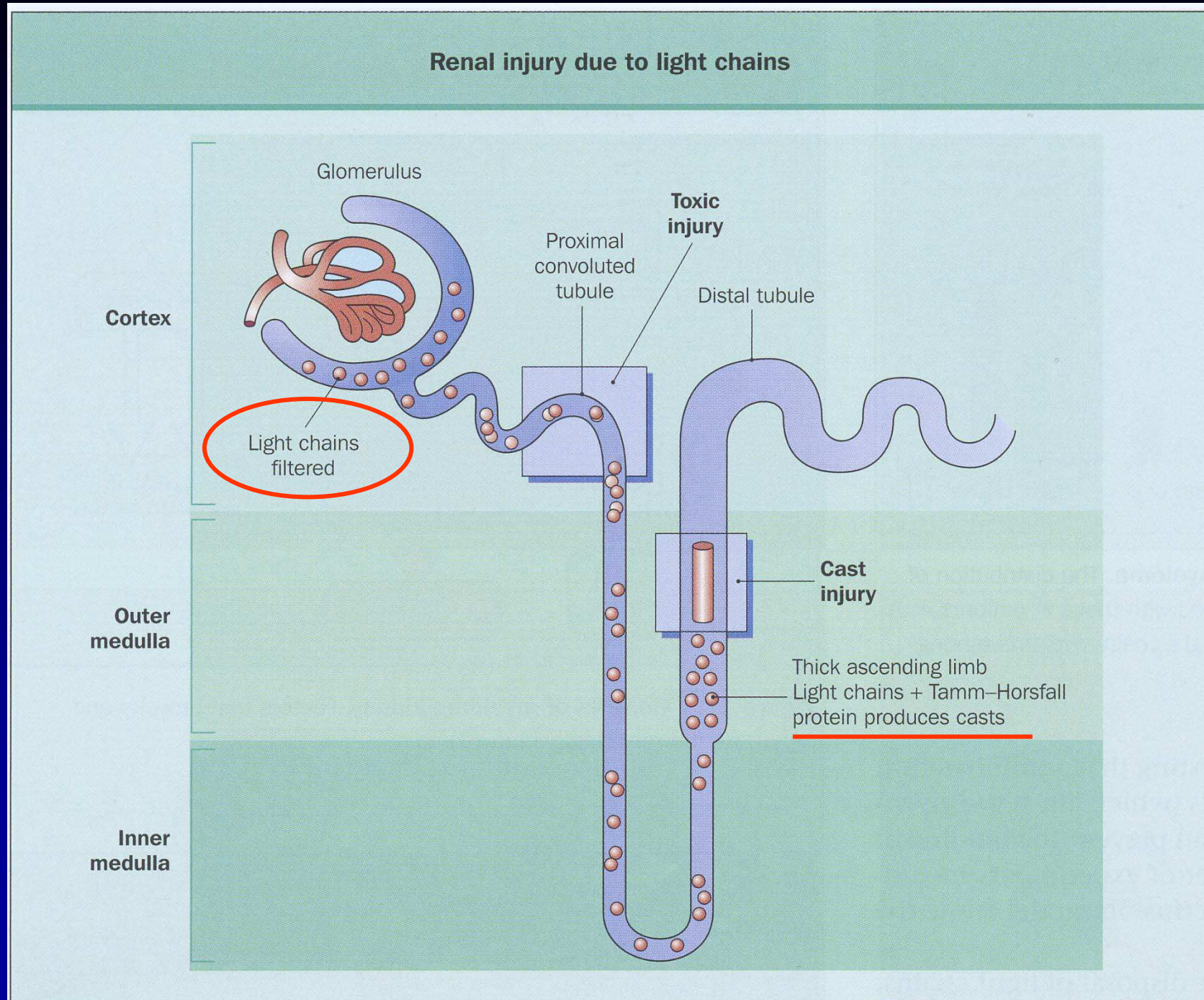
MIELOMA

PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DI UN CLONE PLASMACELLULARE

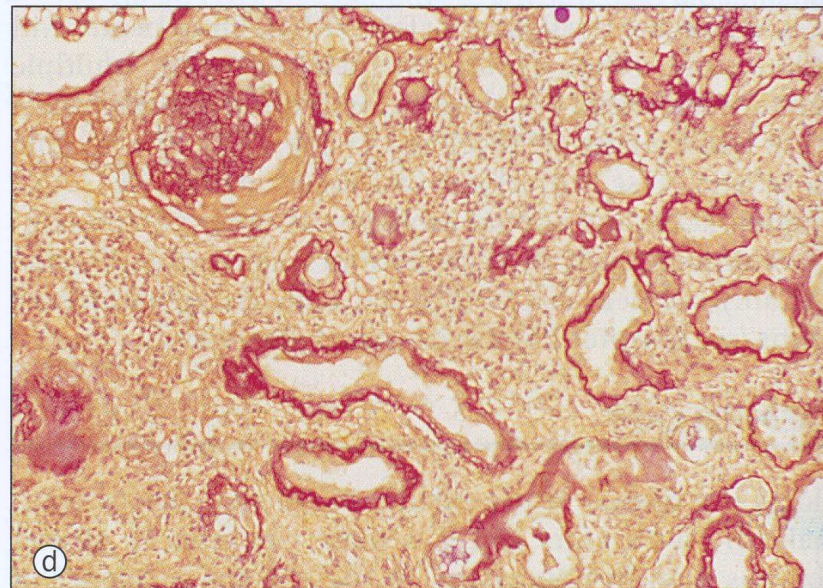
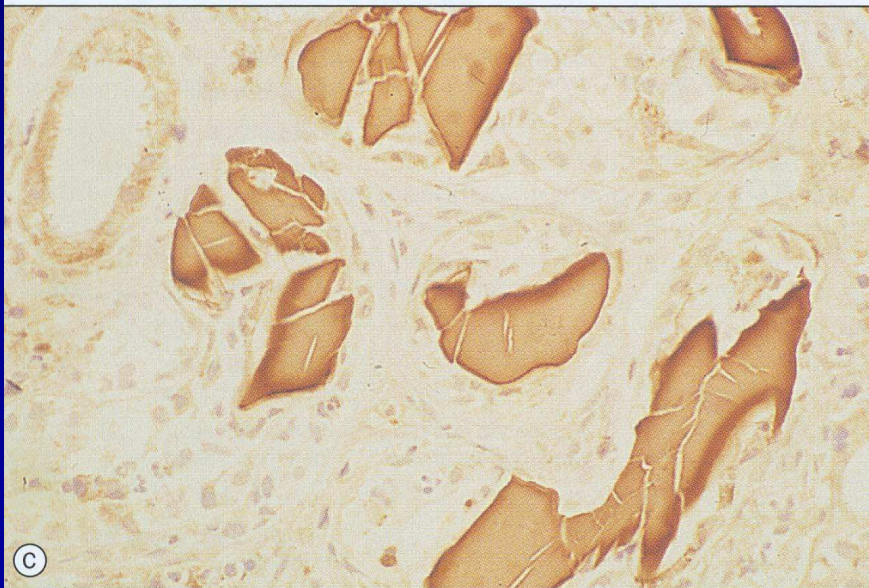
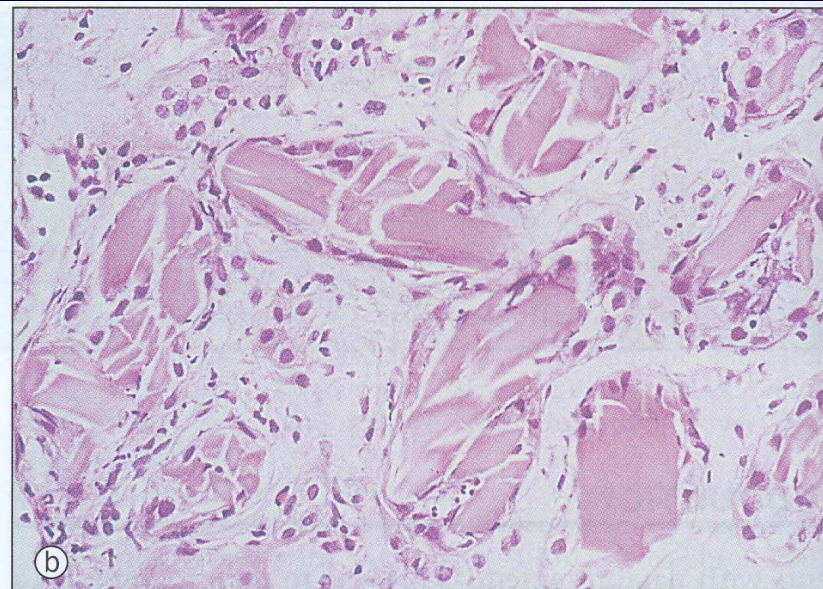
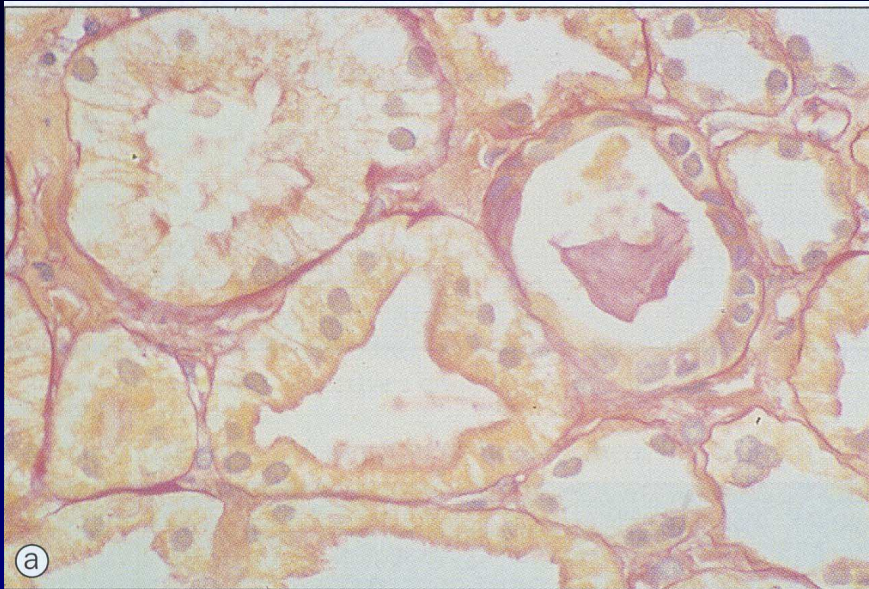
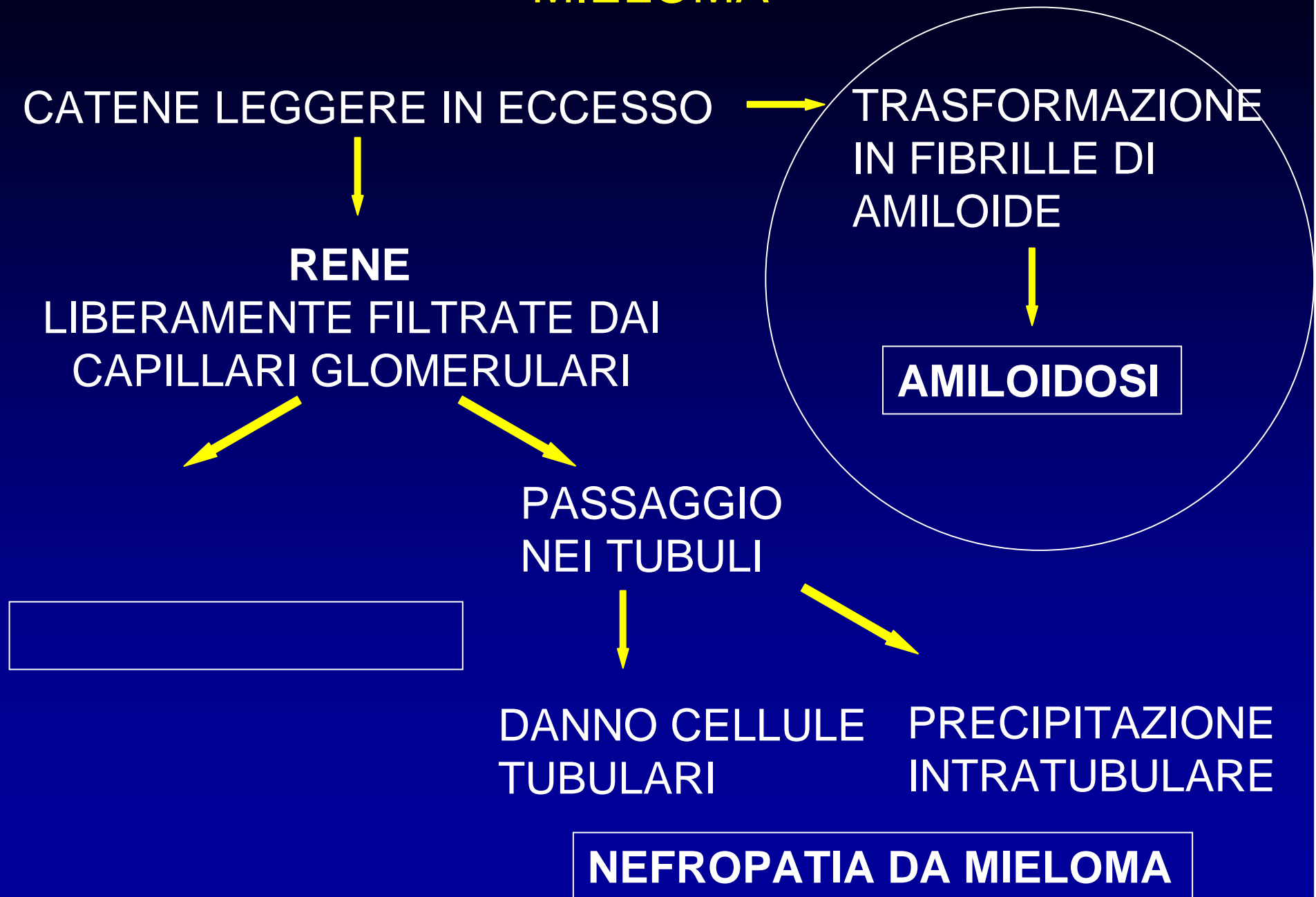
OSTEOLISI

SINTESI DI ELEVATE QUANTITA' DI UNA IMMUNOGLOBULINA E / O DI SUE SUB-UNITA' (CATENE PESANTI, CATENE LEGGERE)

IPERCALCEMIA

DANNO RENALE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Rene da mieloma
(Cast Nephropathy)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MIELOMA
CATENE LEGGERE IN ECCESSO
TRASFORMAZIONE IN FIBRILLE DI AMILOIDE
AMILOIDOSI
RENE
LIBERAMENTE FILTRATE DAI CAPILLARI GLOMERULARI
PASSAGGIO NEI TUBULI
DANNO CELLULE TUBULARI
PRECIPITAZIONE INTRATUBULARE
NEFROPATIA DA MIELOMA

MIELOMA
CATENE LEGGERE IN ECCESSO
TRASFORMAZIONE IN FIBRILLE DI AMILOIDE
AMILOIDOSI
RENE
LIBERAMENTE FILTRATE DAI CAPILLARI GLOMERULARI
DEPOSIZIONE NEI GLOMERULI
NEFROPATIA DA CATENE LEGGERE
PASSAGGIO NEI TUBULI
DANNO CELLULE TUBULARI
PRECIPITAZIONE INTRATUBULARE
NEFROPATIA DA MIELOMA

NEFROPATIA DA MIELOMA

ALTERAZIONI TUBULARI (poliuria, s. di Fanconi)

PROTEINURIA

SINDROME NEFROSICA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

(FAVORITA DA: DISIDRATAZIONE
MEZZI DI CONTRASTO
↓↓
MAGGIOR PRECIPITAZIONE
DI CATENE LEGGERE NEI TUBULI)

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

* BATTERICHE : Streptococco ; Stafilococco ; Salmonella ; E. Coli ; Treponema ; Lebbra etc

* VIRALI : Epatite B e C ; HIV ; Varicella-Zoster ; Citomegalovirus etc

* PROTOZOI : Plasmodio Malaria ; Tripanosoma ; Toxoplasma

* ELMINTI : Schistosoma ; Filaria

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

* Patogenesi nella maggior parte da IMC

* Esordio acuto : glomerulonefrite acuta

* Esordio “ cronico “ : proteinuria ; sindrome nefrosica

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

PRINCIPALI QUADRI ISTOLOGICI

* g.nefrite proliferativa-essudativa

* g.nefrite membranosa

* g,nefrite membrano-proliferativa

* g.nefrite prolif. extracapillare

* glomerulosclerosi focale (infezione da HIV)

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

ALCUNI QUADRI CLINICI

* Tonsillite
* Piodermite
* Ascessi viscerali
* Sifilide
* Malaria
* Infezioni di shunt ventricolo-atriali
* Endocardite
* Osteomielite

GLOMERULONEFRITE ACUTA POST-INFETTIVA

- PERIODO DI LATENZA FRA INFEZIONE ED ESORDIO DELLA G.NEFRITE DI 7 - 15 GIORNI
- QUASI SEMPRE ASSOCIATE AD IPOCOMPLEMENTEMIA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SINDROME DI GOODPASTURE

Sindrome clinica caratterizzata da una triade:

a) glomerulonefrite di tipo rapidamente progressivo

b) emorragie polmonari

c) presenza di anticorpi circolanti anti-membrana basale glomerulare

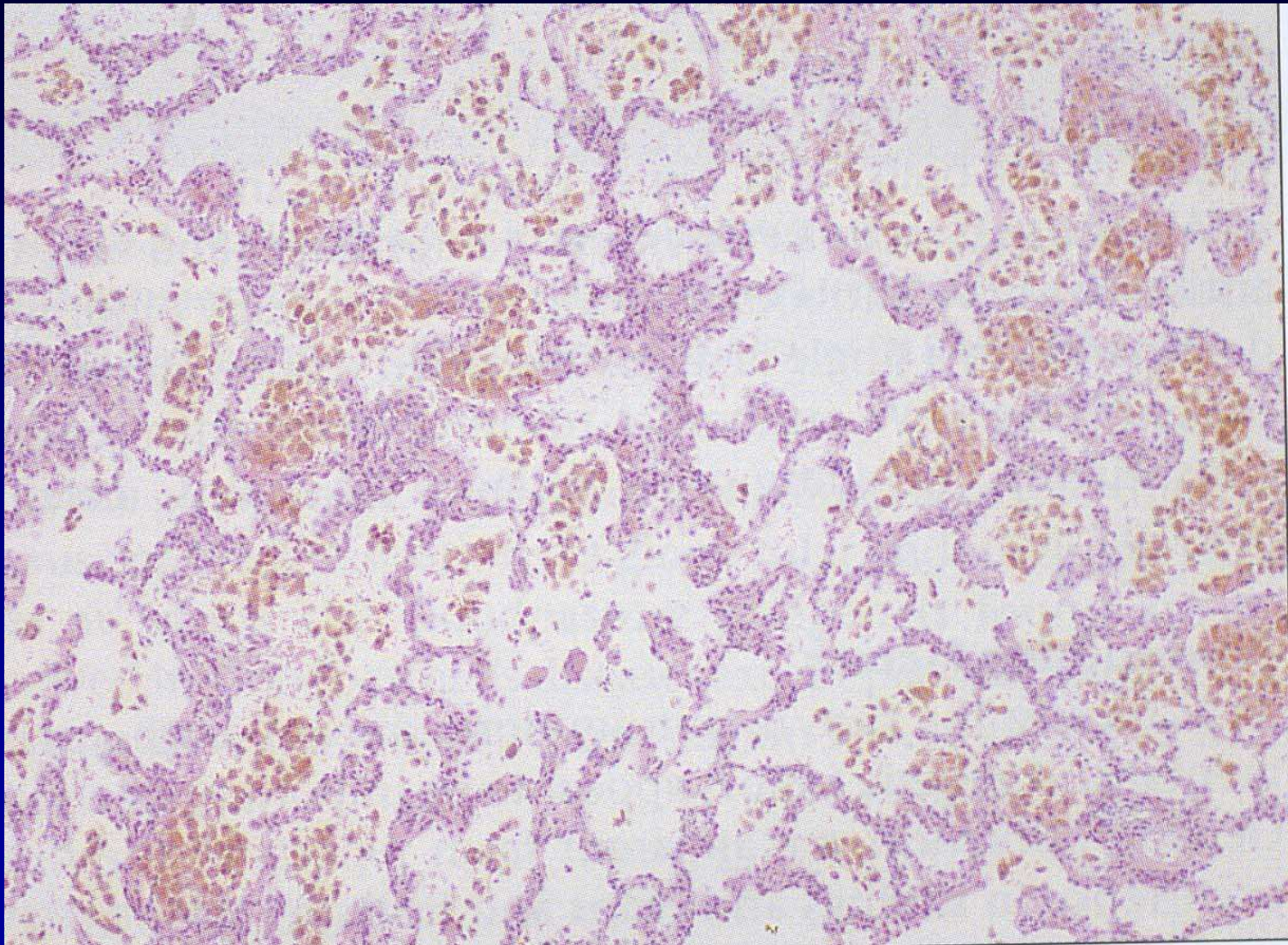
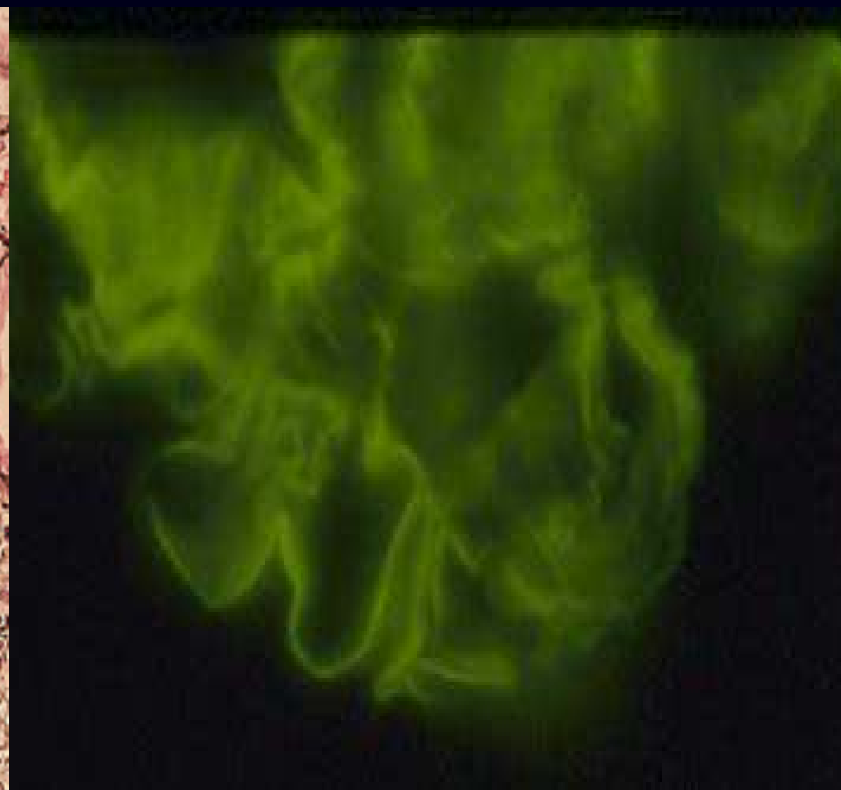
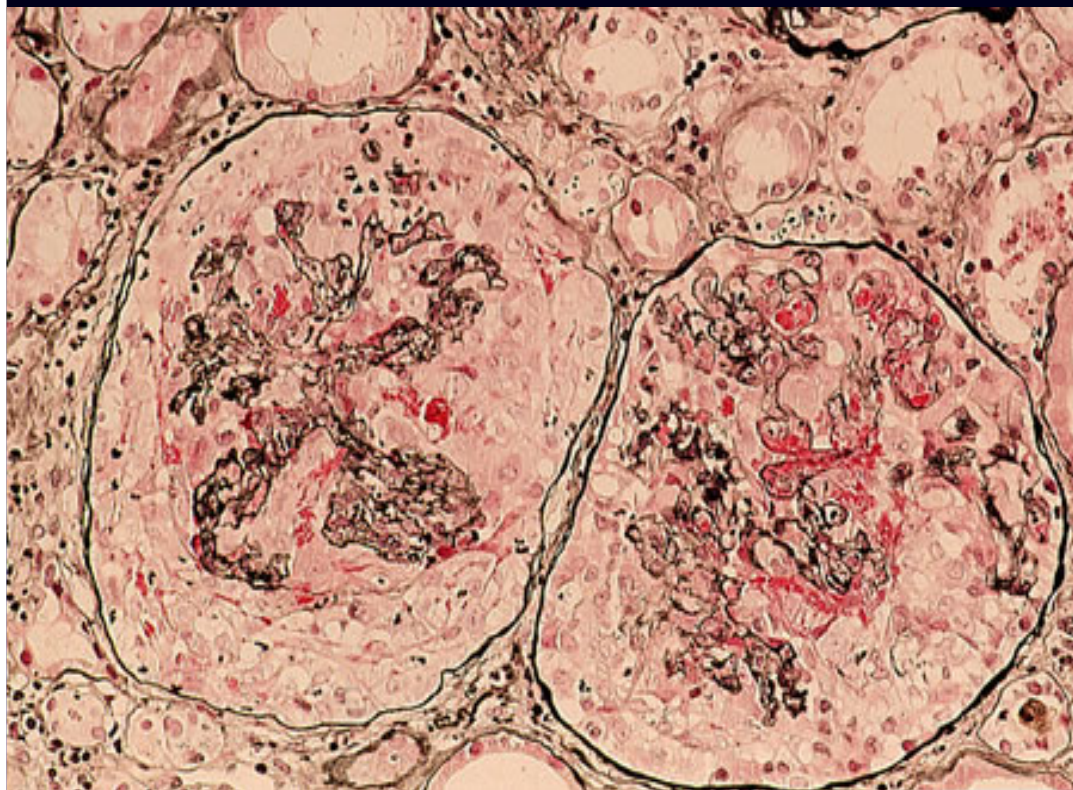
SINDROME DI GOODPASTURE: CLINICA

FEBBRE, TOSSE
EMOFTOE
DISPNEA, INSUFF. RESPIRATORIA

EMATURIA
OLIGOANURIA
INSUFF. RENALE A RAPIDA PROGRESSIONE

la sintomatologia polmonare può precedere quella renale o comparire contemporaneamente

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Emorragia polmonare in Goodpasture

GLOMERULONEFRITI EREDITARIE

* Sindrome di Alport

* Malattia delle membrane sottili

* Malattia di Fabry

* Nail-Patella syndrome

SINDROME DI ALPORT

NEFROPATIA CRONICA EREDITARIA CARATTERIZZATA DA:

- **ALTERAZIONI RENALI** (EMATURIA E/O PROTEINURIA IN ALCUNI CASI PROGRESSIVE VERSO LA INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE)
- **SORDITA' NEUROSENSORIALE**
- **ANOMALIE OCULARI** (LENTICONO, CATARATTA)

RENE
ORECCHIO ? ? ?
OCCHIO

SINDROME DI ALPORT

CRITERI DIAGNOSTICI

1. ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA PER EMATURIA E/O INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
2. SORDITA' NEUROSENSORIALE PER LE ALTE FREQUENZE
3. LESIONI OCULARI CARATTERISTICHE
4. EVIDENZA AL MICROSCOPIO ELETTRONICO DELLE TIPICHE LESIONI DELLA MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

PERCHE' SI POSSA FAR DIAGNOSI DI S. DI ALPORT DEVONO ESSERE PRESENTI ALMENO 3 DI QUESTI CRITERI

SINDROME DI ALPORT

CLINICA

- ESORDIO IN GENERE IN ETA' GIOVANILE
- MODI DI ESORDIO: EMATURIA (micro o macroscopica)
  PROTEINURIA

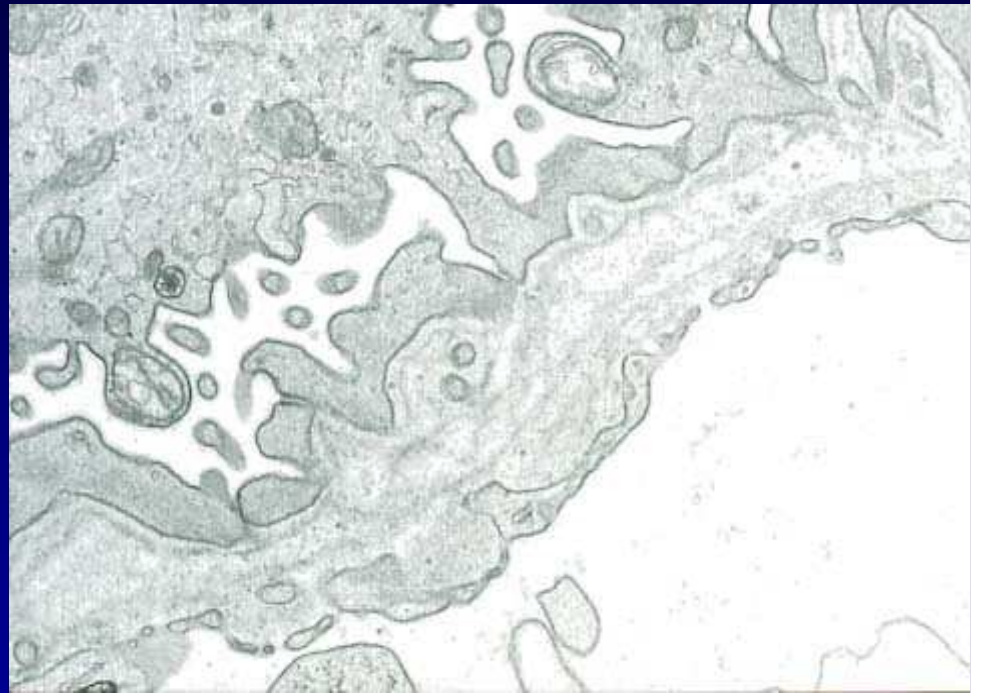
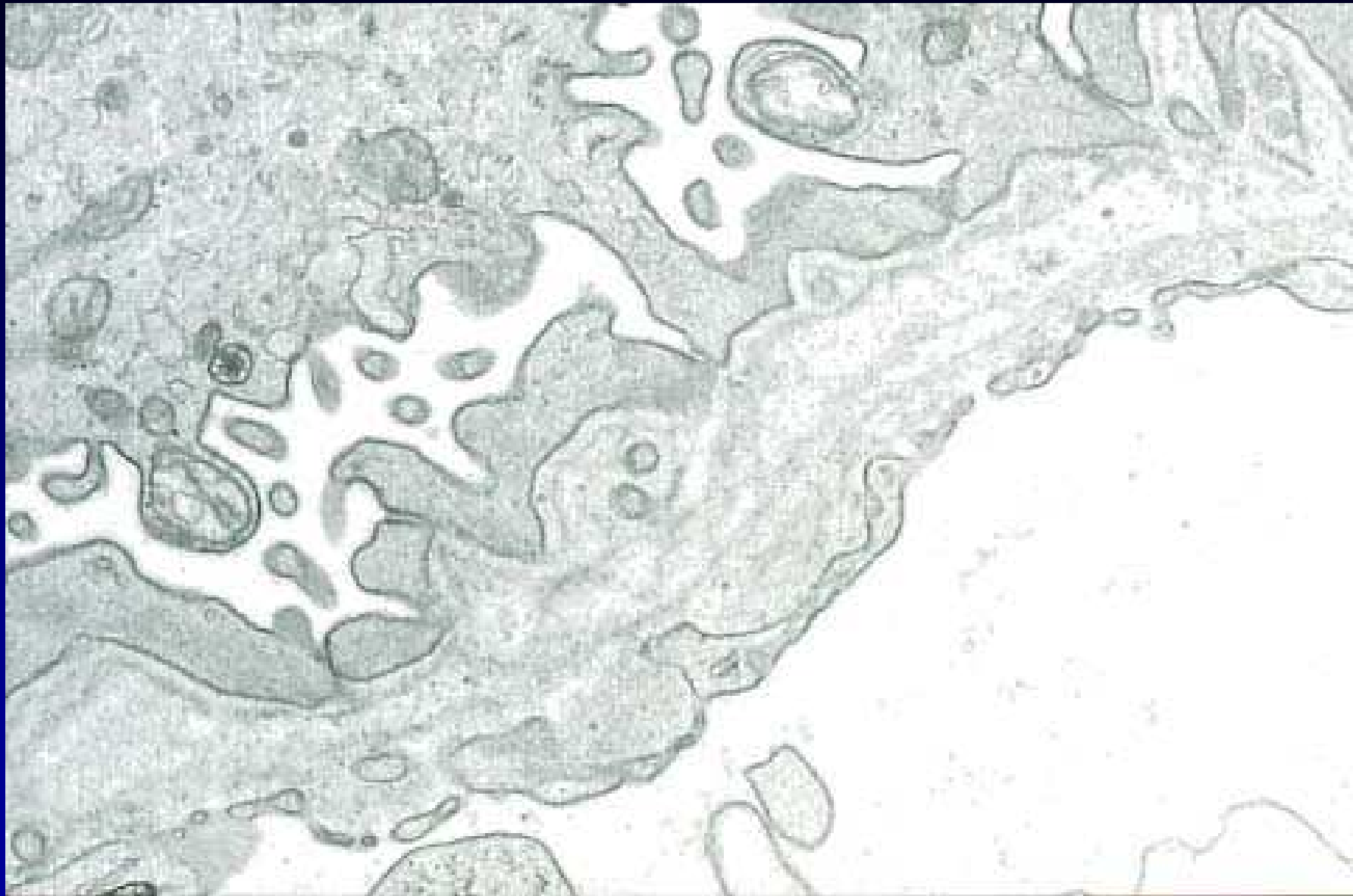
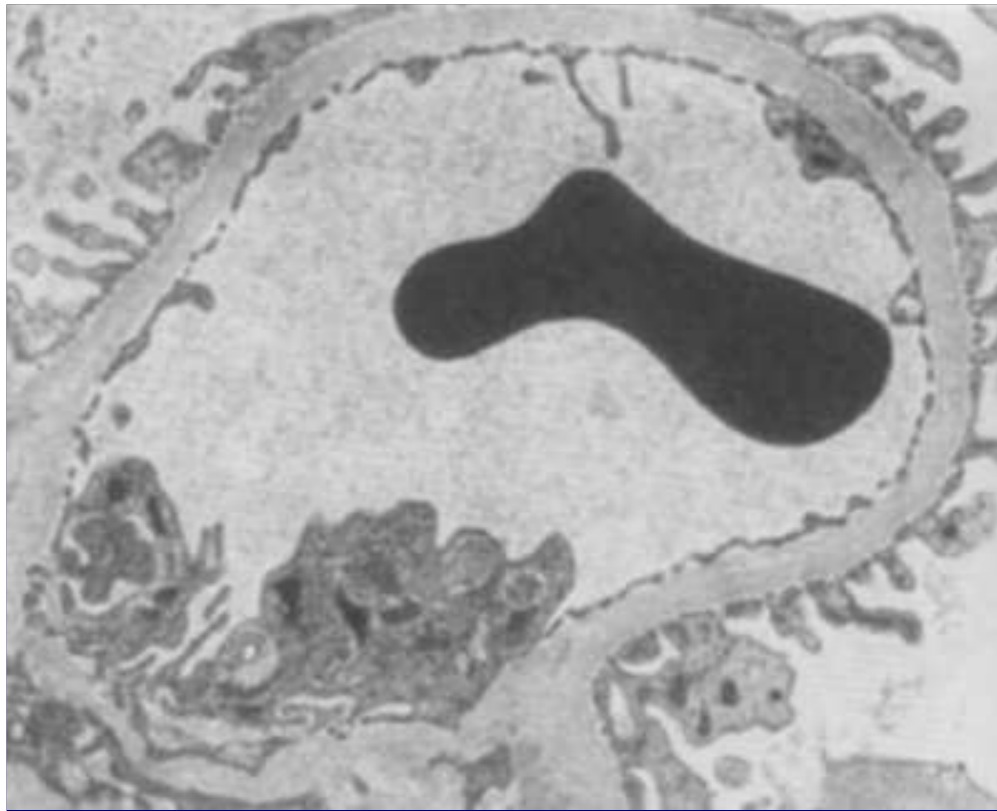
  IN ALCUNI PAZIENTI POI RIDUZIONE PROGRESSIVA DELLA FUNZIONE RENALE FINO ALLA UREMIA
- INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE:
  65% DEI MASCHI
  15% DELLE FEMMINE

SINDROME DI ALPORT

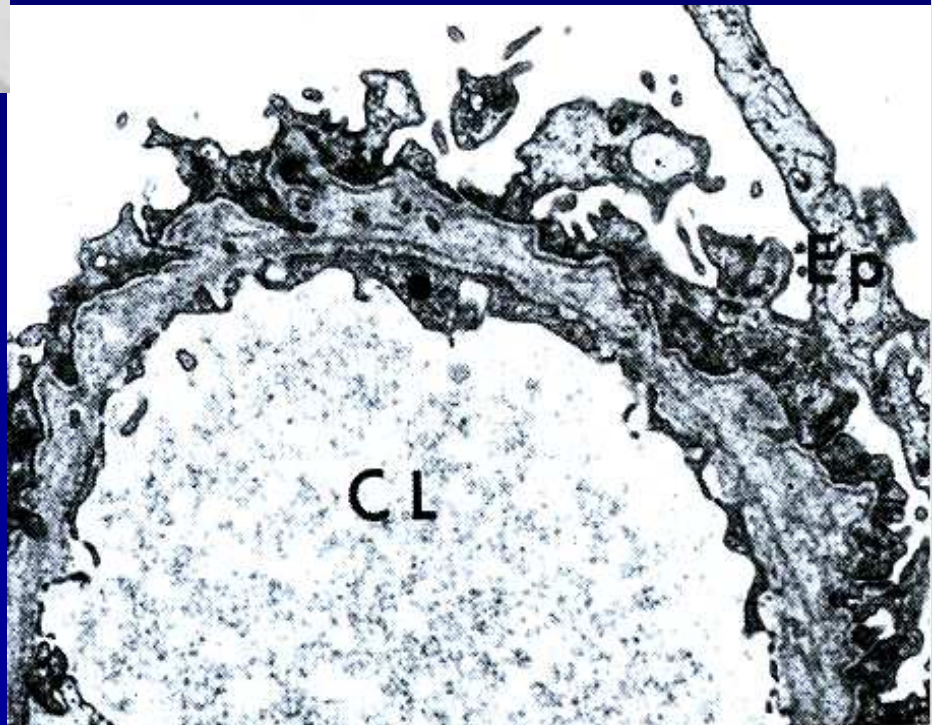
MORFOLOGIA RENALE

- MICROSCOPIA OTTICA: ASPECIFICA
  glom. normali → sclerosi focale → sclerosi totale

- IMMUNOFLUORESCENZA: NEGATIVA

- MICR. **ELETTRONICA: SPECIFICA**
  LA LAMINA DENSA DELLA MEMBRANA BASALE APPARE **RAREFATTA E DUPLICATA**

Normal GBM

GBM in a patient with Alport syndrome

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SINDROME DI ALPORT

PATOGENESI

Alterazione della composizione del collagene IV (uno dei principali componenti delle membrane basali) dovuta a difetto di geni che ne regolano la sintesi

Le anomalie associate riguardano organi le cui m.b. contengono collagene a composizione biochimica simile a quella delle membrane basali glomerulari.

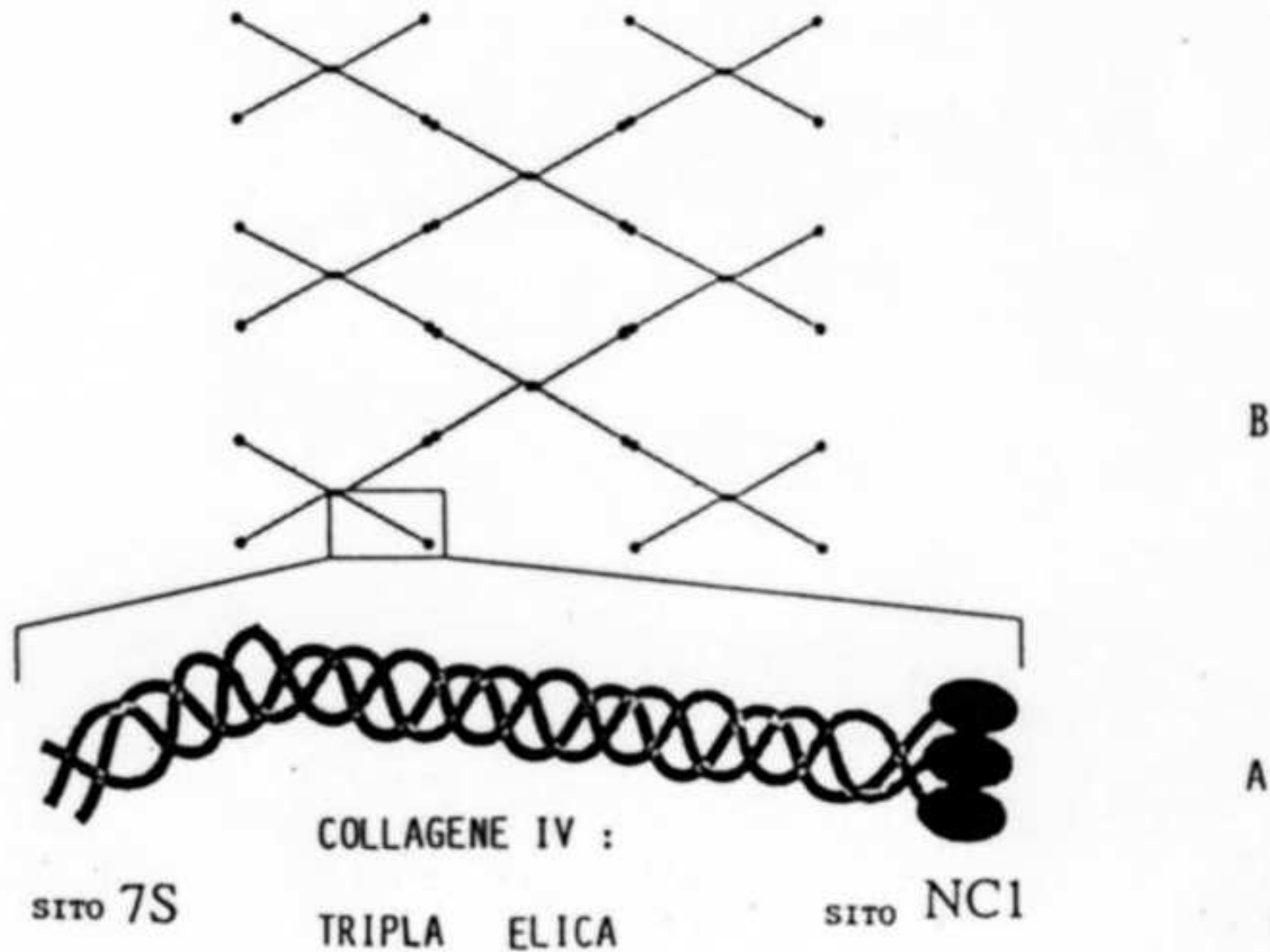



Fig. 7 - Collagene IV: rappresentazione schematica della triplice elica (A). Organizzazione reciproca delle diverse molecole di collagene IV nelle membrane basali (B).

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PATOGENESI DELLA S. DI ALPORT

NEL 1990 E' STATO IDENTIFICATO IL **GENE COL4A5** CHE CODIFICA LA CATENA ALFA5 DEL COLLAGENE TIPO IV. QUESTO GENE E' STATO LOCALIZZATO NEL BRACCIO LUNGO DEL CROMOSOMA X.

IN ALTRI CASI SONO STATE DOCUMENTATE MUTAZIONI DEI **GENI COL4A3 E COL4A4** LOCALIZZATI NEL CROMOSOMA 2.

Sindrome di Alport

Collagene IV: comprende 6 catene α isomeriche, codificate a coppia su tre diversi cromosomi.

Sindrome di Alport

Genetica

Forma X-dipendente: 80% dei casi.
Oltre 200 mutazioni del gene COL4A5 descritte.

Forma autosomica recessiva (cromosoma 2): muta-
zioni dei geni COLA3, COLA4

Forma autosomica dominante:documentata sulla
base di analisi di alberi genealogici e studi di
"linkage".

MANIFESTAZIONI DEL DANNO GLOMERULARE

SINDROME NEFROSICA : proteinuria >3.5 gr/die;edemi; ipodisprotidemia;iperlipidemia

SINDROME NEFRITICA : ematuria macroscopica; oliguria;edema;ipertensione; riduzione VFG

G.NEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA : rapida e grave riduzione VFG

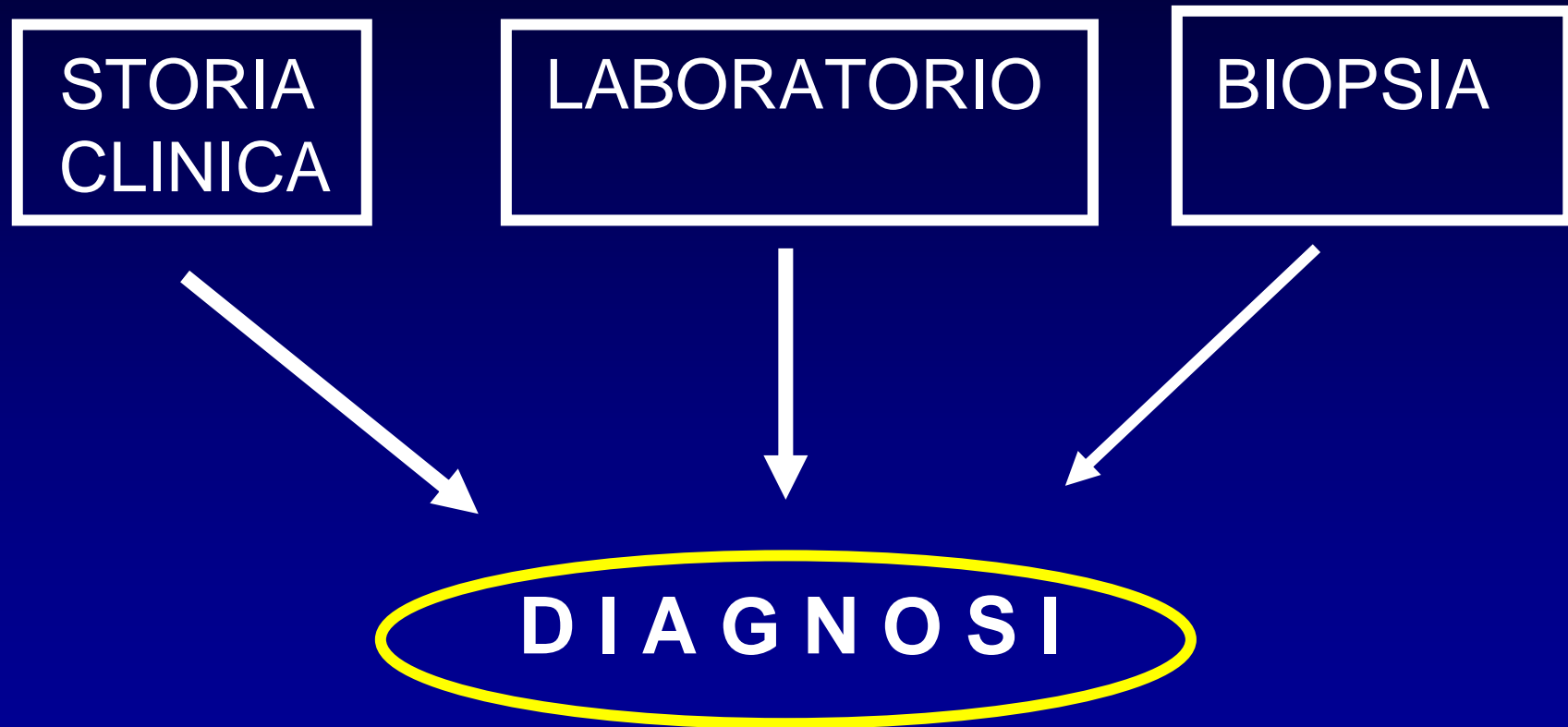
ANOMALIE URINARIE ISOLATE : ematuria microscopica e/o proteinuria <3.5

EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE : episodi recidivanti di EM senza edemi,ipertensione, riduzione VFG

DIVERSE NEFROPATIE GLOMERULARI PRIMITIVE E SECONDARIE

possono → manifestarsi

STESSA SINDROME

STORIA
CLINICA
LABORATORIO
BIOPSIA
D I A G N O S I

Anomalie urinarie isolate

- **G.N. Primitive**
  - Nefropatia da IgA (30 %)
  - G.N. Mesangiale
  - G.Sclerosi Focale
  - G.N. Membrano-proliferativa

- **G.N. Secondarie**
  - L.E.S.

- **G.N. Ereditarie**
  - Alport

EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE

- **G.N. Primitive**
  - Nefropatia da IgA (70 %)
  - G.N. Mesangiali

- **G.N. Ereditarie**
  - Sindrome di Alport
  - Malattia delle membrane basali sottili

CAUSE DI SINDROME NEFROSICA

1) GN PRIMITIVE (70-80%)

- ✓ Lesioni glomerulari minime
- ✓ Glomerulonefrite membranosa
- ✓ Glomerulosclerosi focale
- ✓ Glomerulonefrite membranoproliferativa
- ✓ Glomerulonefrite proliferativa mesangiale
- ✓ Glomerulonefrite extracapillare

2) GN SECONDARIE

- ✓ Nefrite lupica
- ✓ Amiloidosi
- ✓ Nefropatia diabetica
- ✓ S.-Henoch
- ✓ Secondarie a infezioni
- ✓ Secondarie a neoplasie (polmone, stomaco, intestino)

PIU' COMUNI CAUSE DI SINDROME NEFROSICA

	ADULTI	BAMBINI
G.n.membranosa	50	4
Lesioni minime	10	70
G.sclerosi focale	9	9
G.n. Membrano-proliferativa	6	5
Forme Secondarie	9	1

%

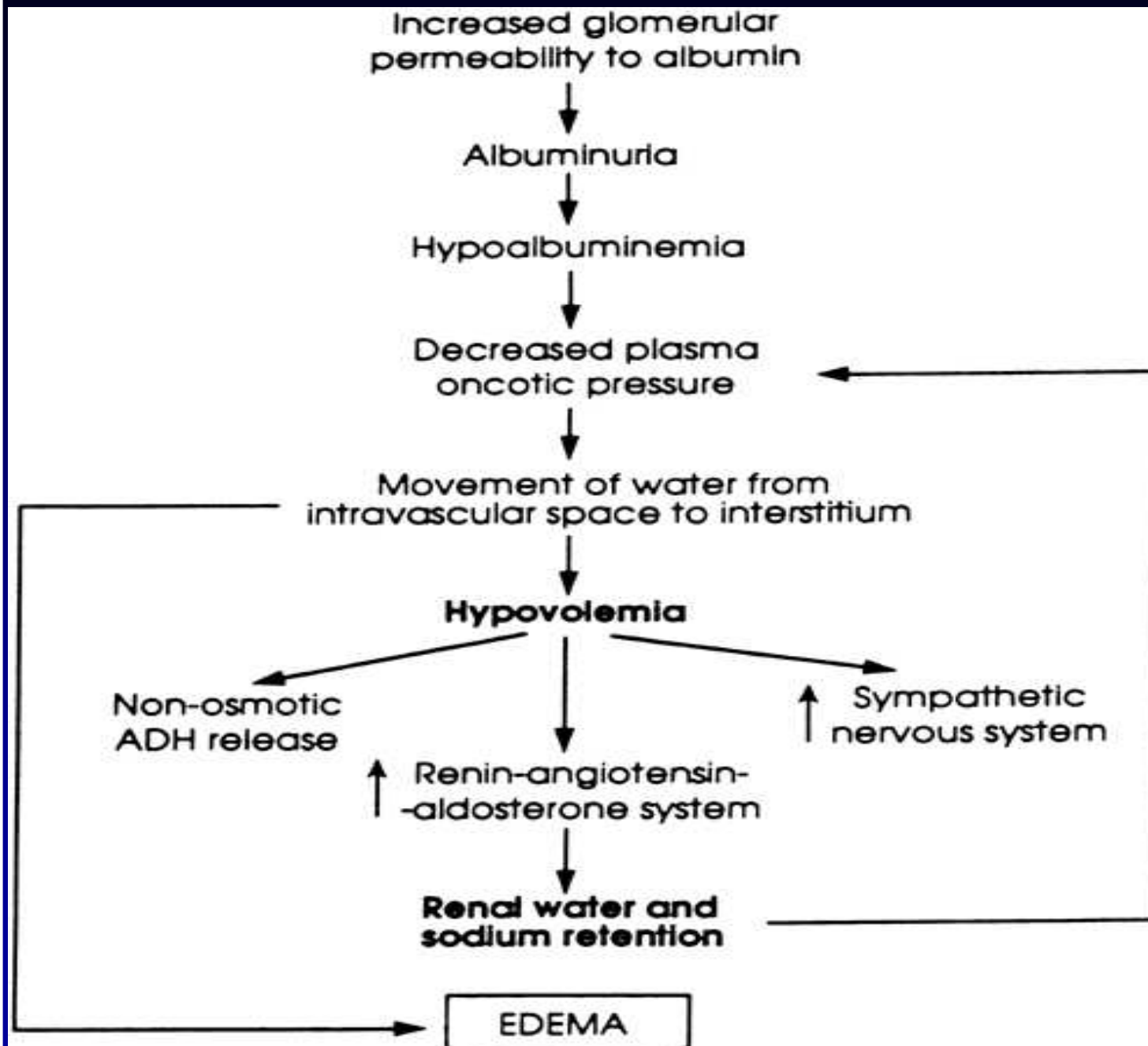
Sindrome Nefrosica

- Proteinuria >3.5g / die
- Ipoalbuminemia
- Edema
- Iperlipidemia
- Ipercoagulabilità
- Rischio di trombosi
- Sviluppo precoce di aterosclerosi
- Suscettibilità alle infezioni

Sindrome Nefrosica: Edema

Edema inizialmente pretibiale,improntabile (fovea)

SUCCESSIVAMENTE
Edema generalizzato
(arti, genitali, volto,
sierose) = anasarca

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Edema nella sindrome nefrosica
Increased glomerular permeability to albumin
Albuminuria
Hypoalbuminemia
Decreased plasma oncotic pressure
Movement of water from intravascular space to interstitium
Hypovolemia
Non-osmotic ADH release
↑ Sympathetic nervous system
↑ Renin-angiotensin--aldosterone system
Renal water and sodium retention
EDEMA
Meccanismo dell' edema nella sindrome nefrosica
Ipovolemia (causata da ipoalbuminemia e ridotta pressione oncotica plasmatica) è la principale causa di ritenzione renale di Na e H2O

Sindrome Nefrosica: Iperlipemia

Aumento di:

Colesterolo, Trigliceridi, LDL, VLDL

Conseguenze Iperlipemia:

- aumento rischio cardiovascolare (aterosclerosi coronarica)

Sindrome Nefrosica: Iperlipemia

Aumento di:

Colesterolo, Trigliceridi, LDL, VLDL

1) ***Aumentata produzione epatica di lipoproteine per :***

- Ipoalbuminemia
- Riduzione pressione oncotica
- Perdita urinaria fattori regolanti metabolismo lipidico

2) ***Ridotto catabolismo delle lipoproteine per :***

- Perdita urinaria e ridotta funzione lipasi lipoproteica
- Ridotta attività lecitin-colesterol-acetil transferasi

Conseguenze Iperlipemia:

- aumento rischio cardiovascolare (aterosclerosi coronarica)

CORONARY HEART DISEASE AND THE NEPHROTIC SYNDROME BY MATCHED-PAIR ANALYSIS

	NS	CONTROLS
Patients	142	142
Follow up yrs	6	11
Death (CHD)	58(7)	10(3)
Cardiac infarct	11	4

RELATIVE RISK FOR NEPHROTIC PATIENTS

Death	11.2
CHD	4.3
CHD Death	3.5

Ordoñez et al Kidney Int 44,638,1993

ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE NELLA S. NEFROSICA

1) **AUMENTO LIVELLI** (per **aumentata sintesi epatica in risposta alla ipoalbuminemia**) DI FIBRINOGENO E COFATTORI DELLA COAGULAZIONE (II, V, VII, VIII, X)

2) **RIDOTTI LIVELLI** (per **perdita urinaria**) DI COMPONENTI PLASMATICI ANTITROMBOTICI E FIBRINOLITICI (plasminogeno, alfa-1-antitripsina, antitrombina III, proteina S)

3) **AUMENTATA AGGREGABILITA' PIASTRINICA**

Anomalie della Coagulazione nella Sindrome Nefrosica

Fattori Protrombotici

Fibrinogeno

Aggregazione piastrinica

von Willebrand Fc(VIII)

Lp(a)

Fattori Antitrombotici

↓ Antitrombina III

↓ Plasminogen Activator

↓ Antiplasmina

↓ Protein C and S

Sindrome Nefrosica: Complicanze

1) **Complicanze tromboemboliche** : trombosi venosa, embolia polmonare, trombosi arteriosa

COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE NEI PAZIENTI CON S. NEFROSICA

	DIAGNOSI CLINICA	DIAGNOSI STRUMENTALE
T.V. PROFONDE	6%	25%
EMBOLIA POLMONARE	7%	12%
T.V.RENALE	3%	11%

Sindrome Nefrosica: Complicanze

1) Infezioni (principale causa di morte prima della introduzione degli antibiotici): peritoniti, celluliti, sepsi.

Cause:

a) Edema cutaneo, sierose, mucose

b) Alterazioni immunità umorale e cellulare

c) Ridotta concentrazione gamma globuline (IgG, IgA)

SINDROME NEFROSICA

- PERDITA CON LE URINE DI
25 OH VIT. D

- RIDOTTA SINTESI RENALE DI
$1\text{-}25\ (OH)_2$ VIT D

↓ ↓

RIDOTTO ASSORBIMENTO INTESTINALE
DI CALCIO

↓

↓

- DIFFETTOSA MINERALIZZAZIONE OSSEA

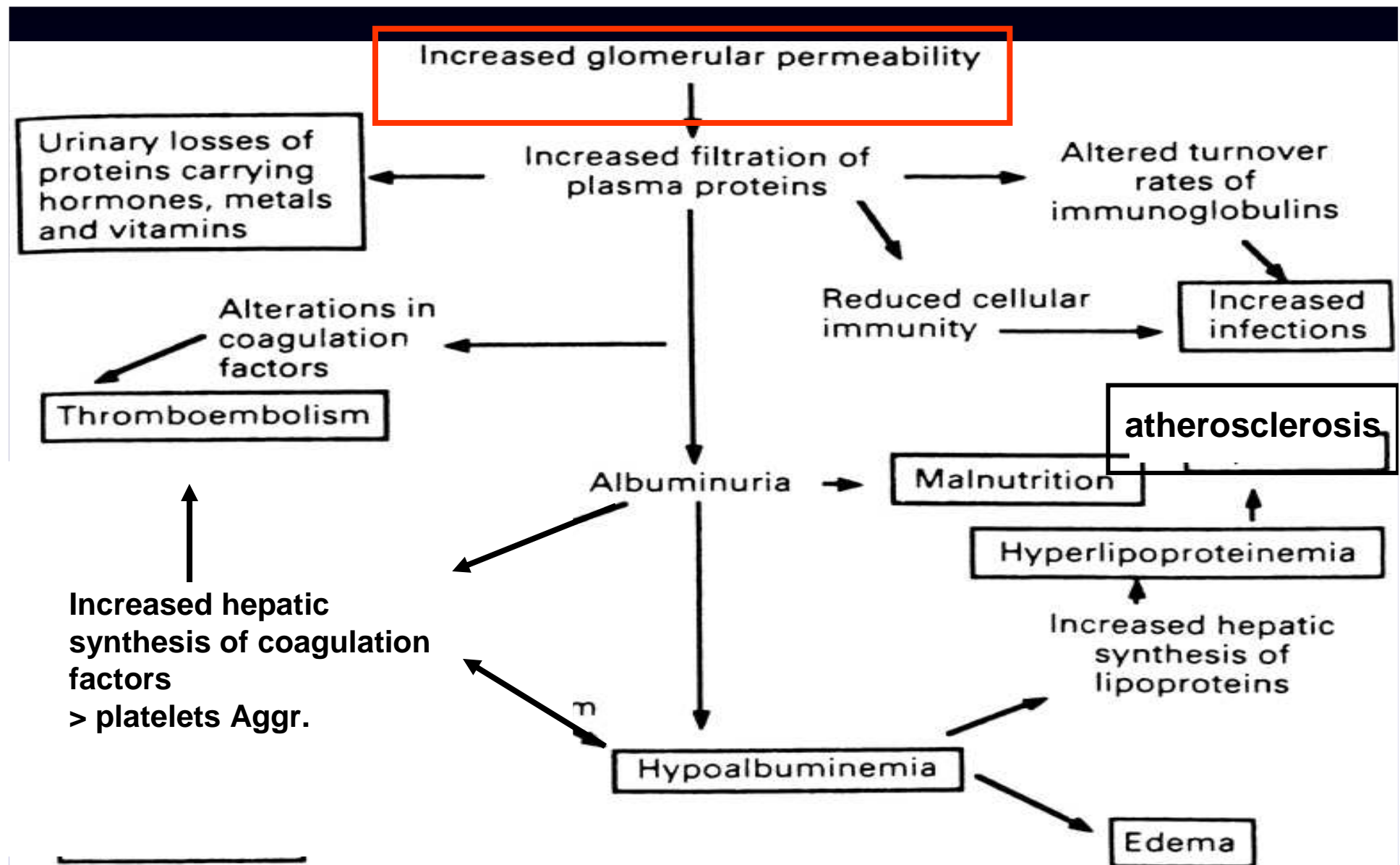
OSTEOMALACIA

COMPLICANZE DELLA SINDROME NEFROSICA

- ATEROSCLEROSI
- TROMBOEMBOLIE
- INFEZIONI
- IPOCALCEMIA E OSTEOMALACIA
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

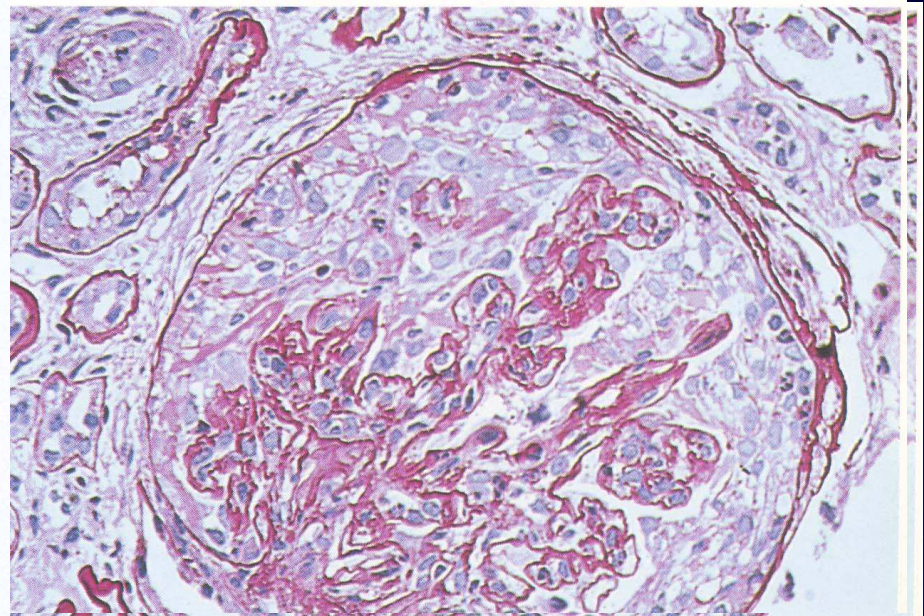
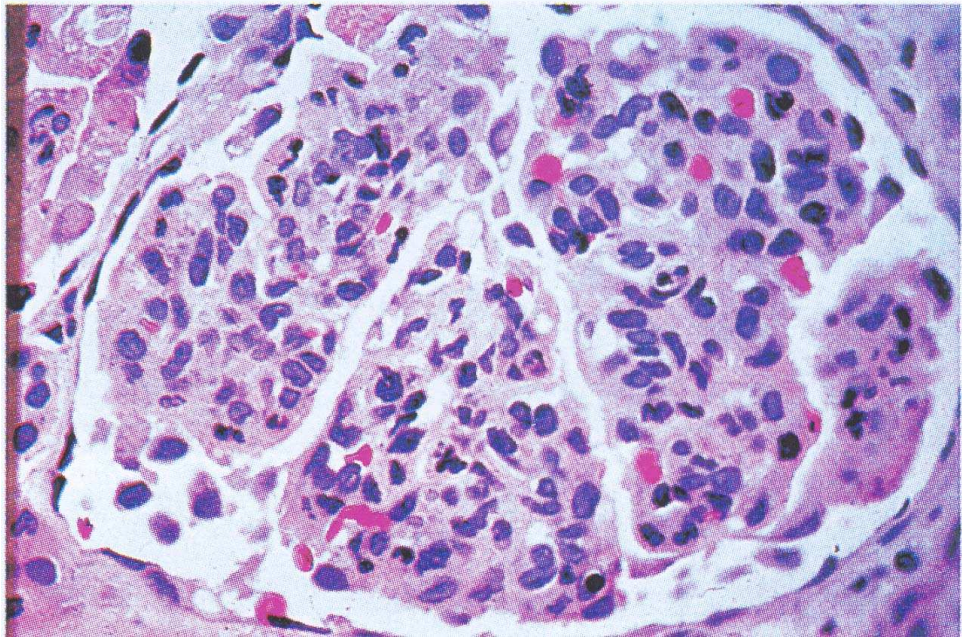
- SHOCK IPOVOLEMICO

POSSIBILI COMPLICANZE DELLA SINDROME NEFROSICA

	IMMEDIATE	TARDIVE
*IRA	*	
*TROMBOEMBOLIA	*	*
*OSTEOMALACIA		*
*SHOCK IPOVOLEMICO	*	
*ATEROSCLEROSI		*
*INFEZIONI	*	*
*PROGRESSIONE UREMIA		*

Fisiopatologia della Sindrome Nefrosica. La lesione aumenta la permeabilità glomerulare causando perdita di proteine nelle urine. La conseguente ipoalbuminemia è la causa delle principali alterazioni

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

E' UNA SINDROME CARATTERIZZATA DA UNA *GRAVE* E *RAPIDA RIDUZIONE* DEL FILTRATO GLOMERULARE

(insufficienza renale a rapida evoluzione)

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

A) Primitiva

B) Secondaria a:

Infezioni
- .Post-streptococcica
- .Ascessi viscerali
- .Endocardite

Malattie sistemiche
- .Lupus
- .Crioglobulina
- .S-Henoch

Autoanticorpi
- .Goodpasture

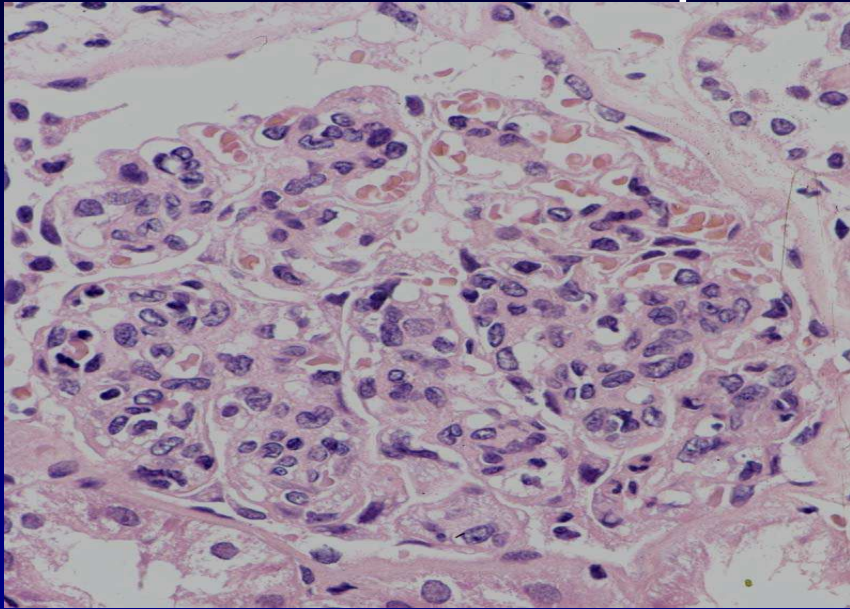
Vasculiti

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SINDROME NEFRITICA

ematuria macroscopica;
edemi;
ipertensione;
↓ VFG

Sindrome nefritica

-Generalmente provocata da g.n. proliferative

← Infiammazione acuta del glomerulo

↓

ostruzione del lume dei capillari glomerulari

↓ renal blood flow

↓ GFR

PIU' COMUNI G.NEFRITI ASSOCIATE CON SINDROME NEFRITICA

-G.N. Poststreptococcica
-G-N. Post-infettiva
-Nefropatia da IgA
-G.N. Membrano-Proliferativa
-Sindrome di S- Henoch
-LES
-G.N. Crioglobulinemica

PATOGENESI DELL'EDEMA E DELLA IPERTENSIONE NELLA SINDROME NEFRITICA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

*

SINDROME NEFROSICA	SINDROME NEFRITICA

Aumentata permeabilità della membrana basale glomerulare

Infiammazione e proliferazione cellulare nel glomerulo

*

SINDROME NEFROSICA

- Urine: proteinuria (>3.5g,)
- Siero: ipoproteinemia, ipolbuminemia, ipercolesterolemia

SINDROME NEFRITICA

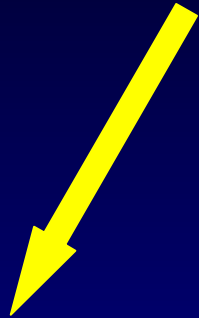
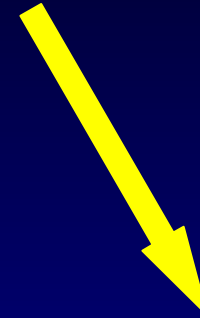
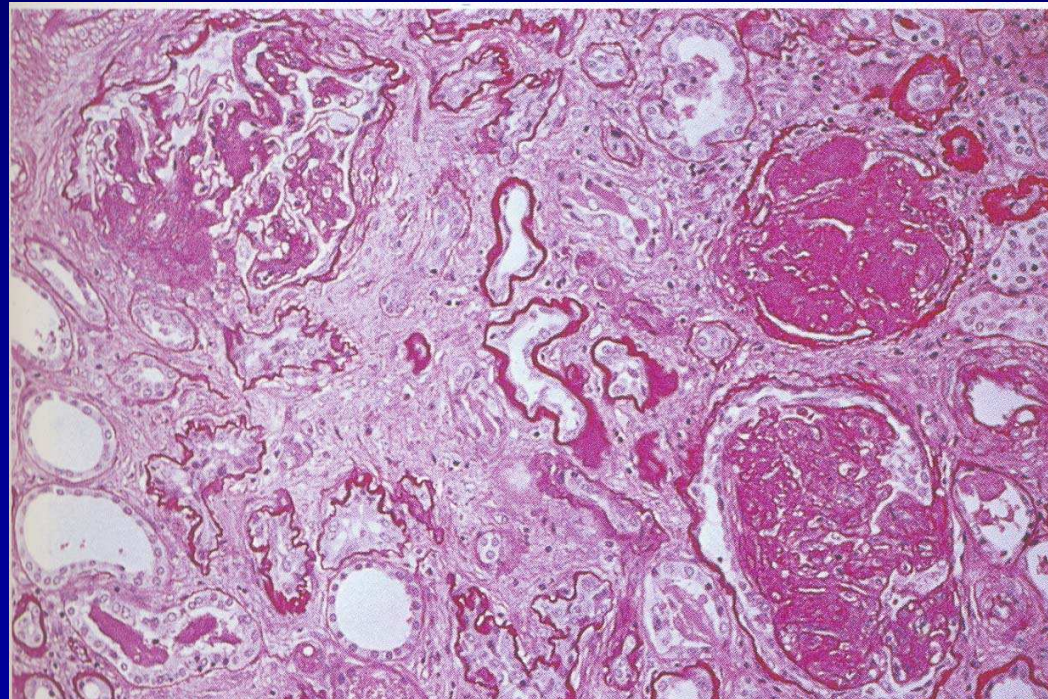
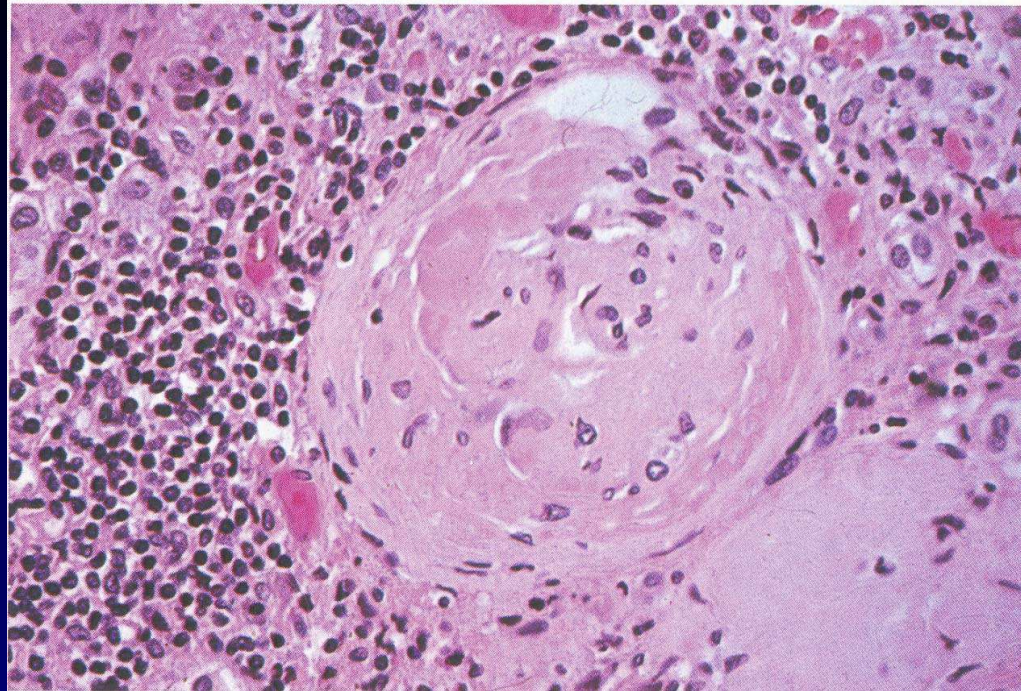
- Urine: ematuria, proteinuria modesta
- Siero: protidemia normale

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SINDROME NEFROSICA

- Vfg normale
- no ipertensione
- Ridotto volume vascolare

SINDROME NEFRITICA

- Vfg ridotto
- Ipertensione
- Aumentato volune intravascolare

GUARIGIONE

PROGRESSIONE VERSO LA IRC

PROGRESSIONE DANNO RENALE NELLE GN

1. PERSISTENZA MECCANISMO IMMUNOLOGICO
2. ALTERAZIONI EMODINAMICA GLOMERULARE
3. COINVOLGIMENTO DEL TUBULO-INTERSTIZIO

(1, 2) → PROGRESSIVA SCLEROSI GLOMERULARE

(3) → PROGRESSIVA FIBROSI INTERSTIZIALE

Progressiva sclerosi glomerulare nella progressione delle g.nefriti

a. Perdita di nefroni funzionanti

alterazioni compensatorie nei nefroni superstiti

1. vasodilatazione art. afferente
2. ipertensione glomerulare
3. iperfiltrazione glomerulare

Progressiva sclerosi glomerulare nella progressione delle g.nefriti

a. Perdita di nefroni funzionanti

alterazioni compensatorie nei nefroni superstiti

1. vasodilatazione art. afferente
2. ipertensione glomerulare
3. iperfiltrazione glomerulare

↓

TGF-β, angiotensin II, PDGF, CTGF, endothelins

accumulo di matrice extracellulare

↓

glomerulosclerosi

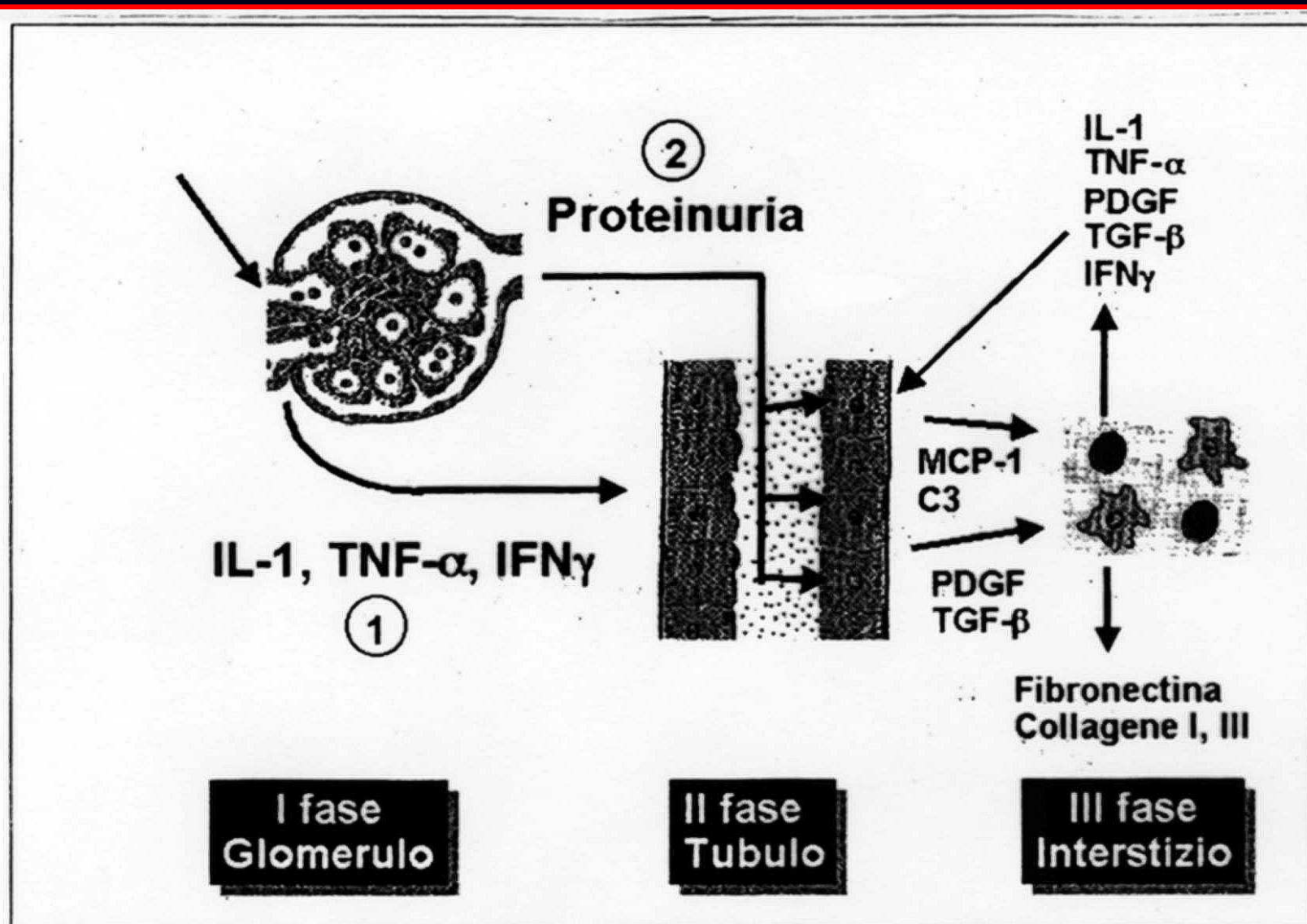



Fig. 2 - I due modelli di interessamento tubulo-interstiziale. Nel caso N. 1 le citochine provenienti dall'ilo glomerulare diffondono nell'interstizio. Nel caso N. 2 la proteinuria stimola le cellule tubulari prossimali che producono citochine, fattori di crescita, chemochine e fattori del complemento.

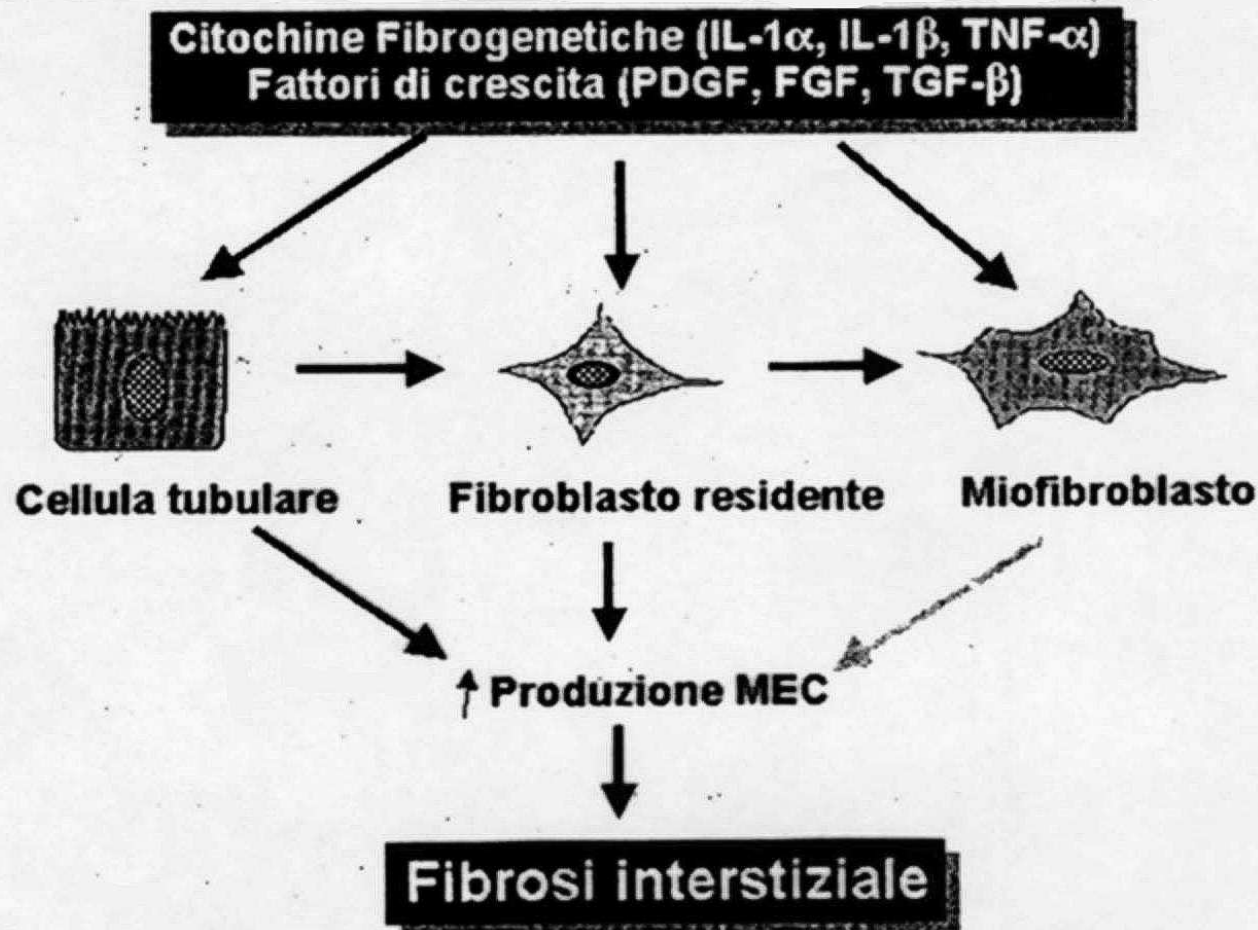
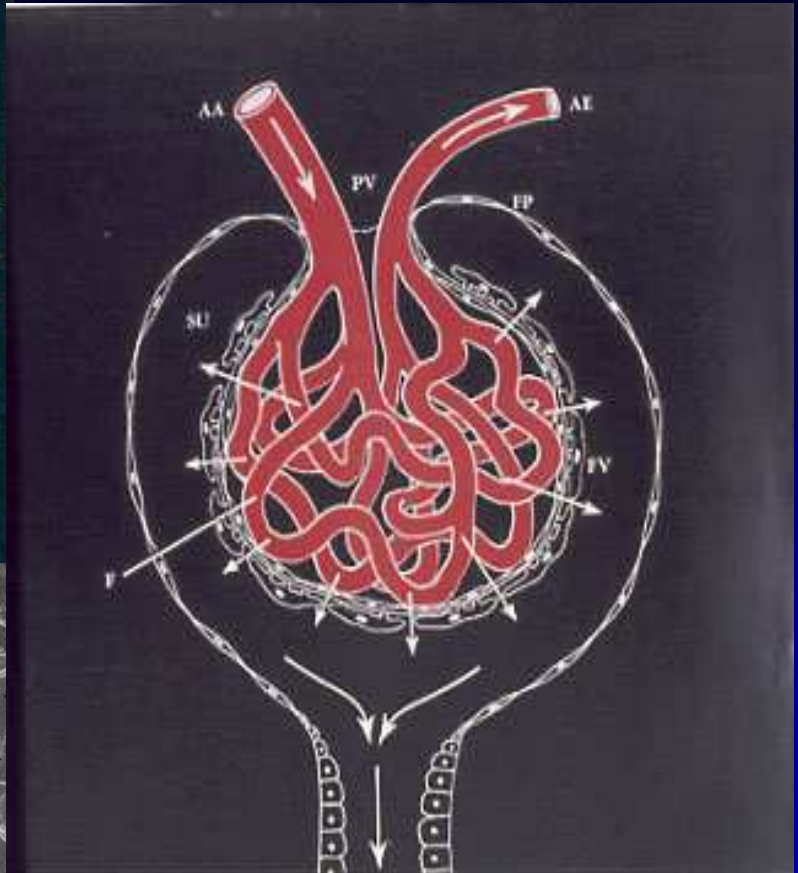
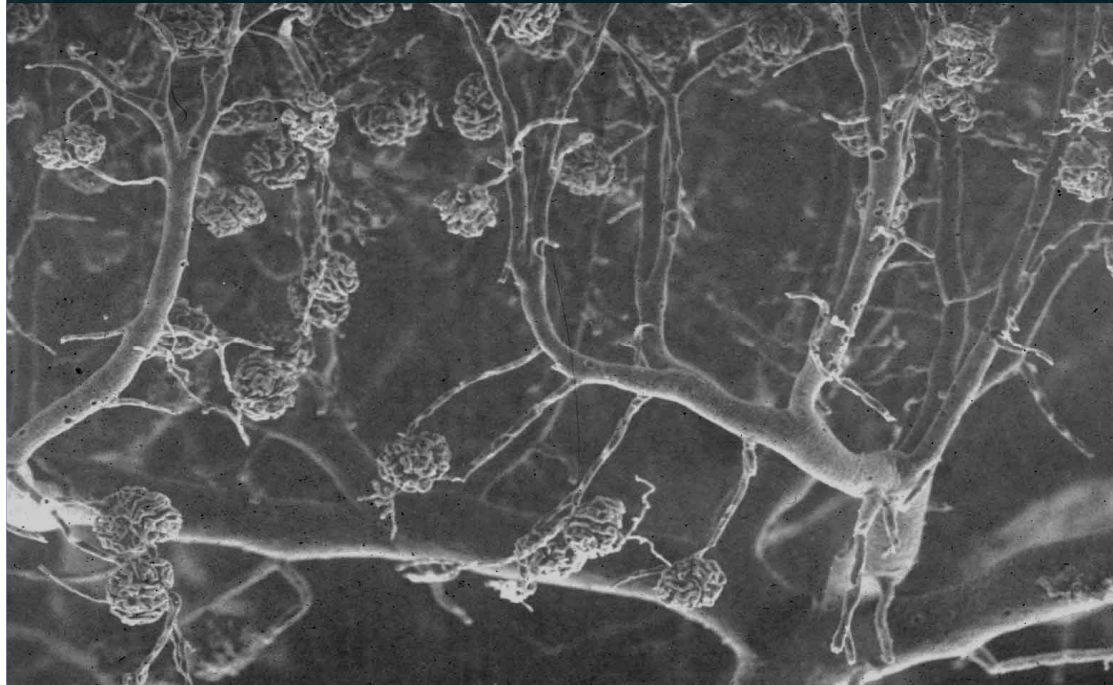
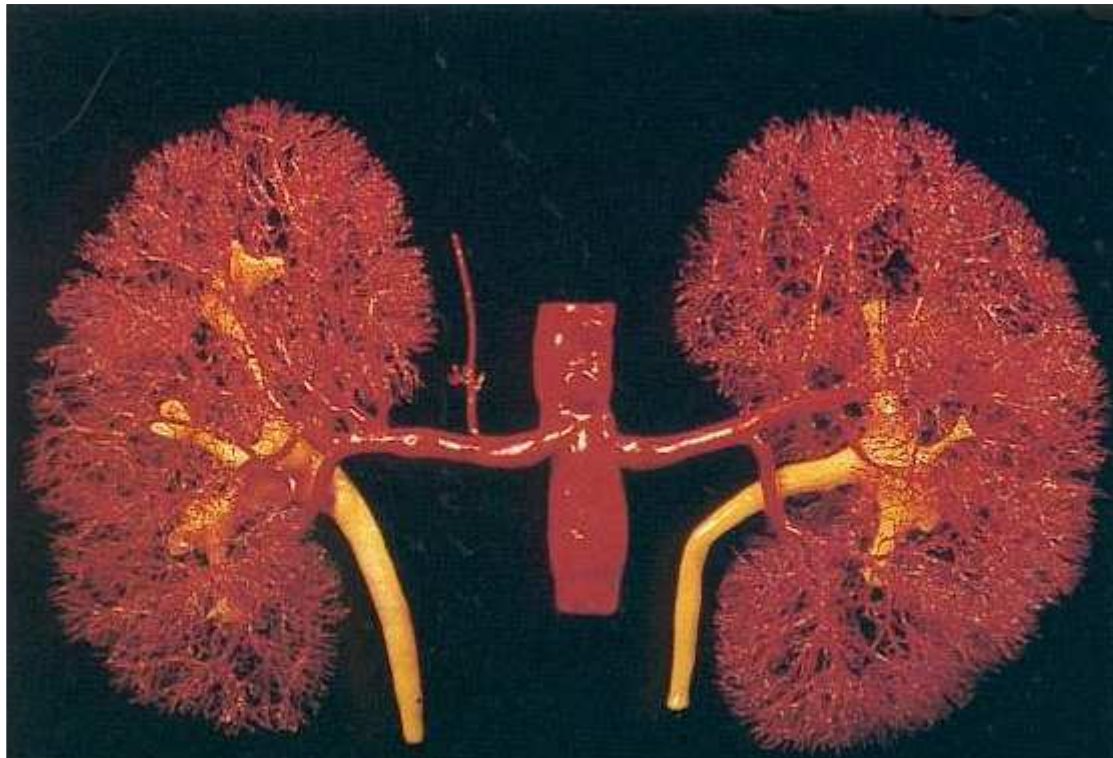
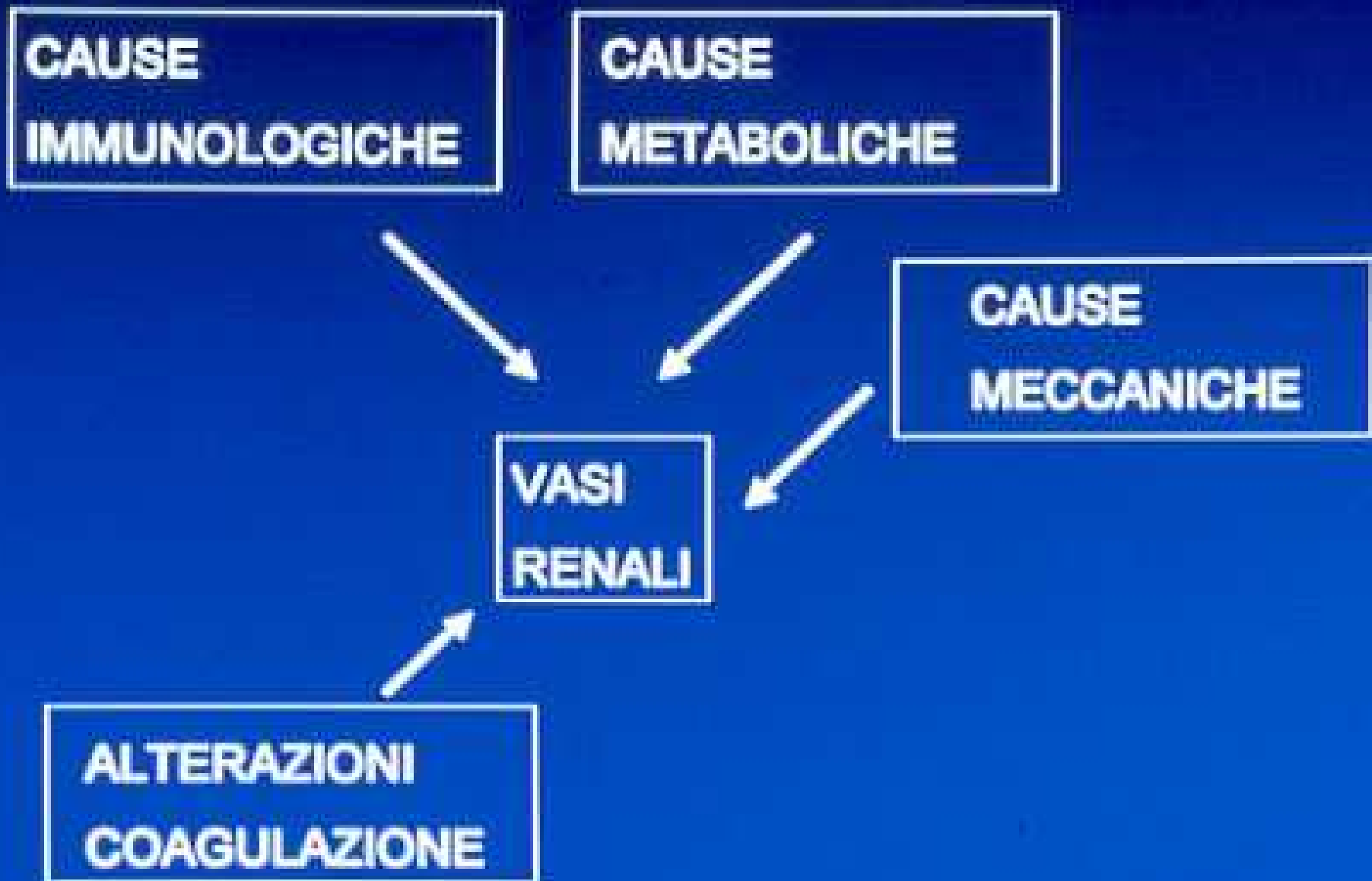



Fig. 3 - Le citochine e i fattori di crescita prodotti dalle cellule infiammatorie sono responsabili del processo di transdifferenziazione delle cellule tubulari in fibroblasti e successivamente in miofibroblasti. I tre tipi di cellule tubulari partecipano alla fibrosi interstiziale con un'aumentata produzione di matrice extracellulare (MEC).

NEFROPATIE VASCOLARI

GRUPPO DI MALATTIE *ETEROGENEO* SUL PIANO *PATOGENETICO* - CLINICO E *ANATOMO-PATOLOGICO* MA CHE HA COME DENOMINATORE COMUNE UNA LESIONE PREVALENTEMENTE A CARICO DEI VASI RENALI

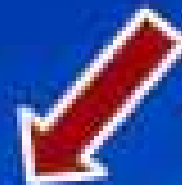
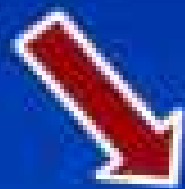
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

CAUSE
IMMUNOLOGICHE
CAUSE
METABOLICHE
CAUSE
MECCANICHE
VASI
RENALI
ALTERAZIONI
COAGULAZIONE

NEFROPATIE VASCOLARI

STENOSI DELLA ARTERIA RENALE
TROMBOSI DELLA VENA RENALE
INFARTO RENALE

unilaterali

NEFROANGIOSCLEROSI
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA
VASCULITI
MICROANGIOPATIA TROMBOTICA
SCLERODERMIA

bilaterali

TROMBOSI
ARTERIA RENALE
EMBOLIA
ARTERIA RENALE
INFARTO
RENALE

INFARTO RENALE

INFARTO RENALE

LA SUA ESTENSIONE E LA SUA SEDE SONO DETERMINATI DAL TIPO E CALIBRO DELL'ARTERIA COLPITA.

SUL PIANO CLINICO PUO' ESSERE ASINTOMATICO (infarti ad estensione molto limitata) OPPURE MANIFESTARSI CON UN QUADRO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA ACCOMPAGNATA DA FEBBRE, DOLORE LOMBARE, IPERTENSIONE

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE TROMBO-EMBOLICHE ARTERIOSE DEL RENE

A) TROMBOSI

1) SPONTANEA:
- MALATTIA ATEROSCLEROTICA A.RENALE
- ANEURISMA AORTA O A. RENALE
- PATOLOGIE INFIAMMATORIE A. RENALE
- ALTERAZIONI COAGULATIVE

2) INDOTTA:
- TRAUMATICA
- DOPO ANGIOGRAFIA
- DOPO CHIRURGIA
- POST-TRAPIANTO

B) EMBOLISMO

1) ORIGINE CARDIACA:
- FIBRILLAZIONE ATRIALE
- VALVOLE CARDIACHE
- ENDOCARDITE
- INFARTO CON TROMBI

2) ALTRA ORIGINE:
- ROTTURA PLACCA ATEROMASICA (MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA)
- EMBOLI GRASSI
- EMBOLI TUMORALI

NEFROPATIE VASCOLARI

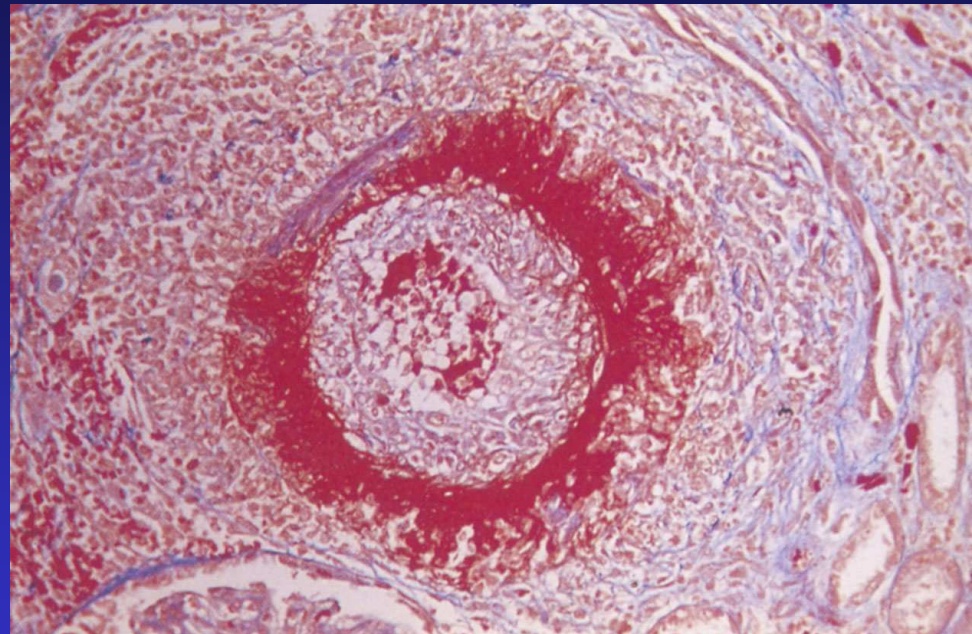
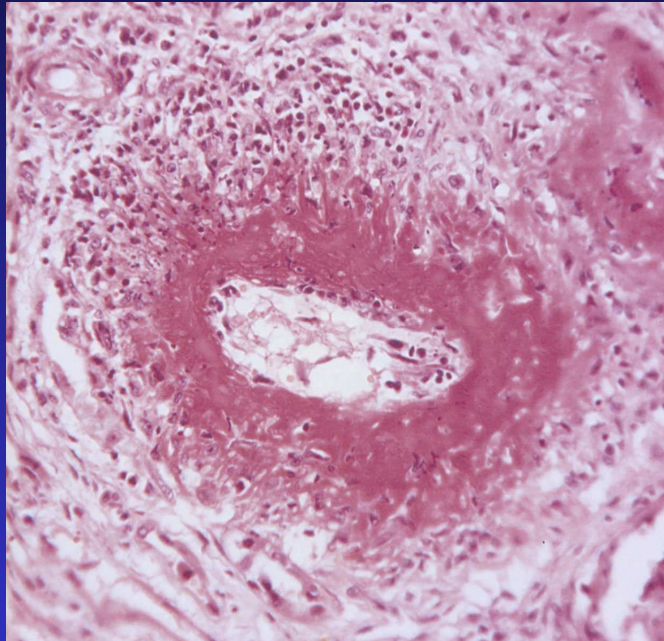
STENOSI DELLA ARTERIA RENALE
TROMBOSI DELLA VENA RENALE
INFARTO RENALE

NEFROANGIOSCLEROSI
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA
VASCULITI
MICROANGIOPATIA TROMBOTICA
SCLERODERMIA

VASCULITI

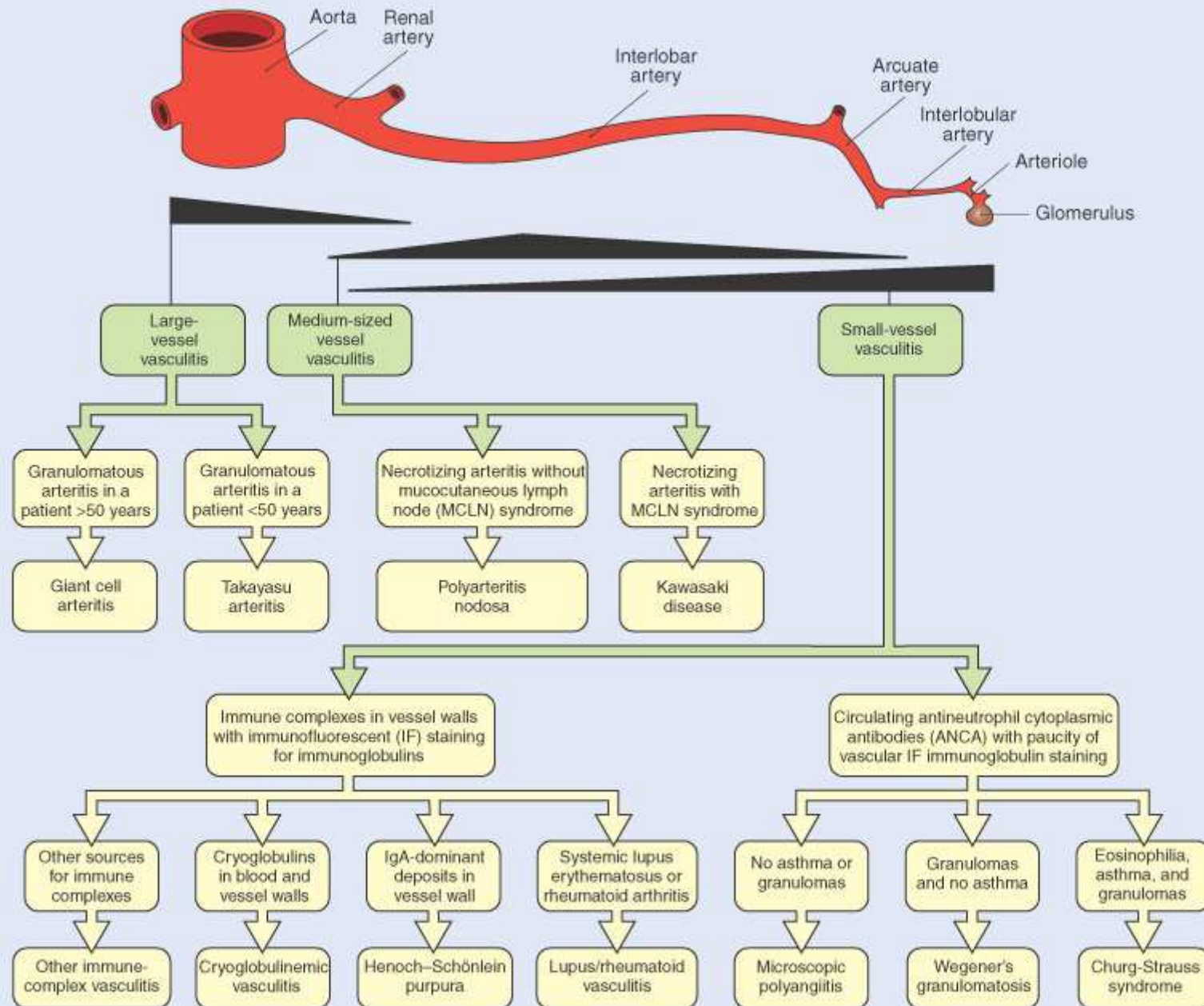
-MALATTIE CARATTERIZZATE DA UN PROCESSO INFIAMMATORIO-NECROTICO DELLA PARETE VASALE

-POSSONO INTERESSARE QUALUNQUE TIPO DI VASO IN QUALUNQUE ORGANO DANDO LUOGO A VARIABILI QUADRI CLINICI

-SONO MALATTIE SISTEMICHE IN CUI IL RENE E' FREQUENTEMENTE COINVOLTO SOPRATTUTTO NELLE FORME CON INTERESSAMENTO DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO

Vasculiti

***Definizione*:**
Lesioni infiammatorie dei vasi (arterie,arteriole, capillari, venule) con necrosi e infiammazione della parete e perivascolare.

Classificazione.

In rapporto al calibro dei vasi interessati e al quadro clinico-laboratoristico

(Adapted from Jennette JC, Falk RJ: Renal involvement in systemic vasculitis. In Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, et al, eds.

VASCULITI

VASCULITI DEI GROSSI VASI

Arterite a cellule giganti
Arterite di Takayasu

VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO

Poliarterite nodosa

VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO(arteriole,capillari,venule)

Vasculiti ANCA associate :Poliarterite microscopica
Granulomatosi di Wegener
Sindrome di Ghurg-Straussa

Vasculiti da IMC :S-Henoch
Crioglobulinemia
Associate con malattie del connettivo(les,artrite reumatoide)
Farmaci
Infezioni
Neoplasie
Malattia da siero

PRINCIPALI VASCULITI ASSOCIATE AD INTERESSAMENTO RENALE

CALIBRO VASI COLPITI		INTERESSAMENTO RENALE
MEDIO CALIBRO	POLIARTERITE NODOSA	IPERTENSIONE INSUFFICIENZA RENALE A LENTA EVOLUZIONE
PICCOLO CALIBRO (arteriole,capillari)	MICROPOLIARTERITE GRANULOMATOSI DI WEGENER S. DI CHURG-STRAUSS	INSUFFICIENZA RENALE A RAPIDA EVOLUZIONE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PATOGENESI DELLE VASCULITI

- IMMUNOCOMPLESSI
- ANCA
- T cells

VASCULITI DA IMMUNOCOMPLESSI

- Malattia da siero (sieri immuni, farmaci)
- Antigeni virali (HCV e crioglobulinemia, HBsAg e PAN)
- Antigeni self (dsDNA nel LES, RF nella AR)
- Altri Antigeni (tumorali ecc)

PATOGENESI DELLE VASCULITI IMMUNOCOMPLESSI

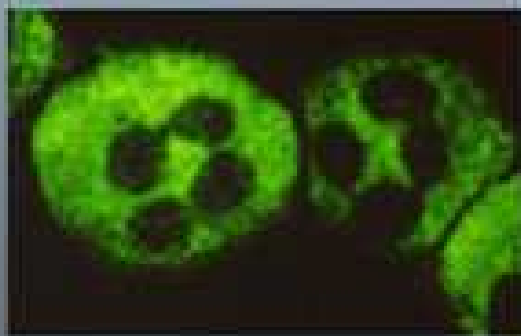
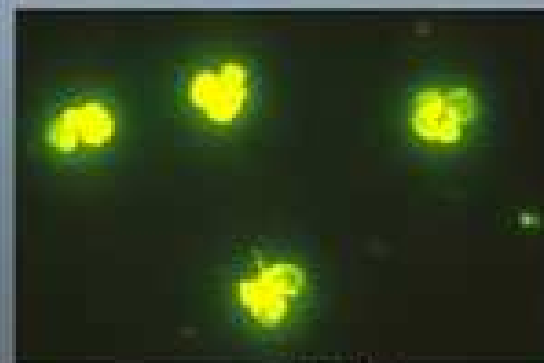
- Deposito subendoteliale degli IC (facilitato da rilascio di amine vasoattive da basofili e piastrine)
- Attivazione del Complemento: → richiamo PMN e rilascio di radicali O2
- Danno della parete vasale (infiammazione e necrosi)

ANCA-associated small vessel vasculitides

Wegener's granulomatosis
Microscopic polyangiitis
Churg Strauss syndrome

cANCA

pANCA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

VASCULITI
Anti Neutrophil Cytoplasm Antibodies

- c ANCA: pattern IF citoplasmatico
  diretti contro proteinasi 3 (Pr3)
  Più frequenti nella granulomatosi
  di Wegener
- p ANCA: pattern IF perinucleare
  diretti contro mieloperossidasi
  Più frequenti nella poliarterite
  microscopica e nella Churg-Strauss

PATOGENESI VASCULITI ANCA ASSOCIATE

FATTORI PREDISPONENTI

- -PREDISPOSIZIONE GENETICA
- -DISREATTIVITA'
- -AUTOIIMUNITA'

FATTORI SCATENANTI

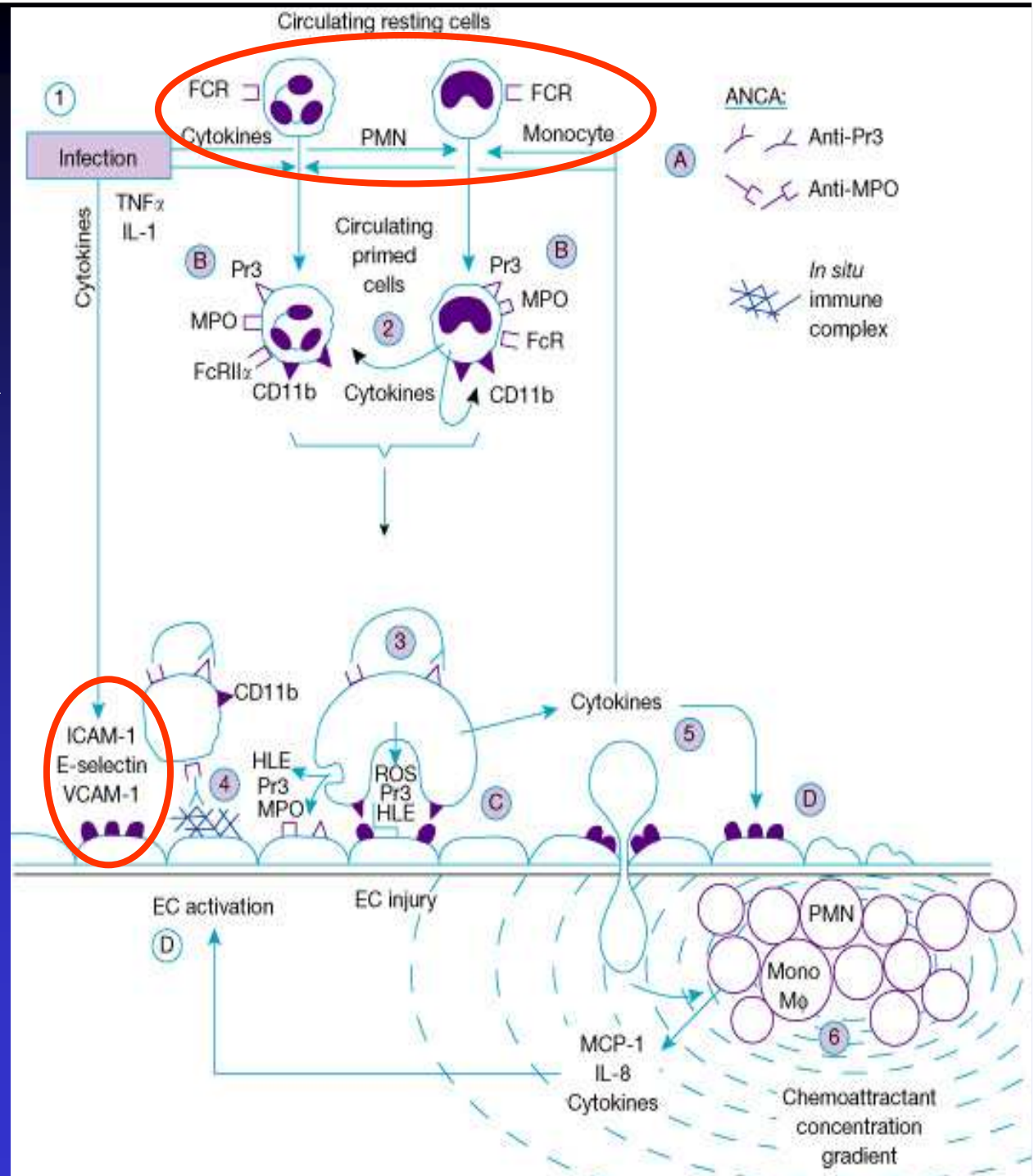
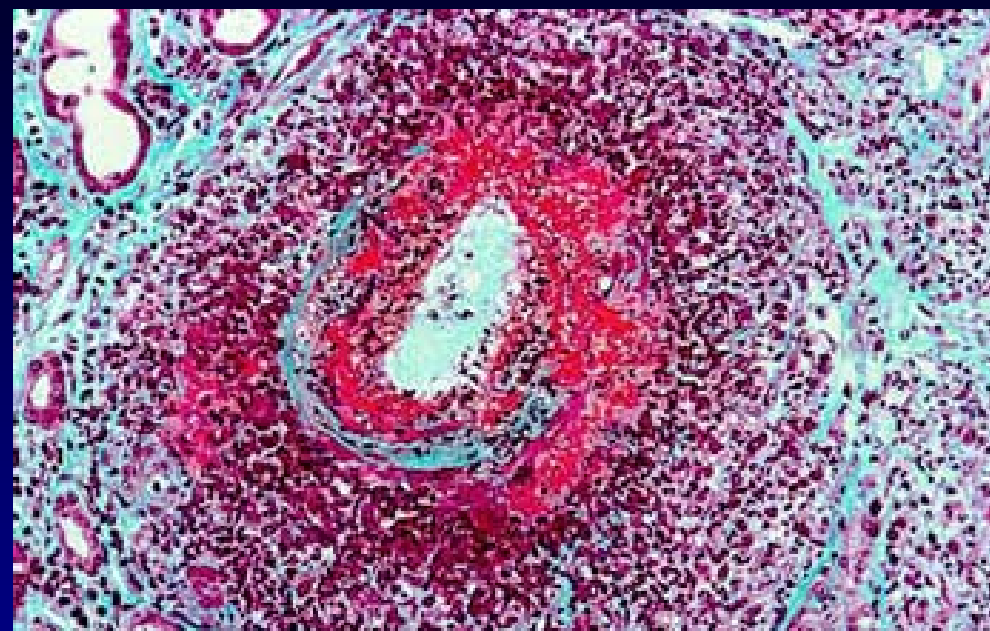
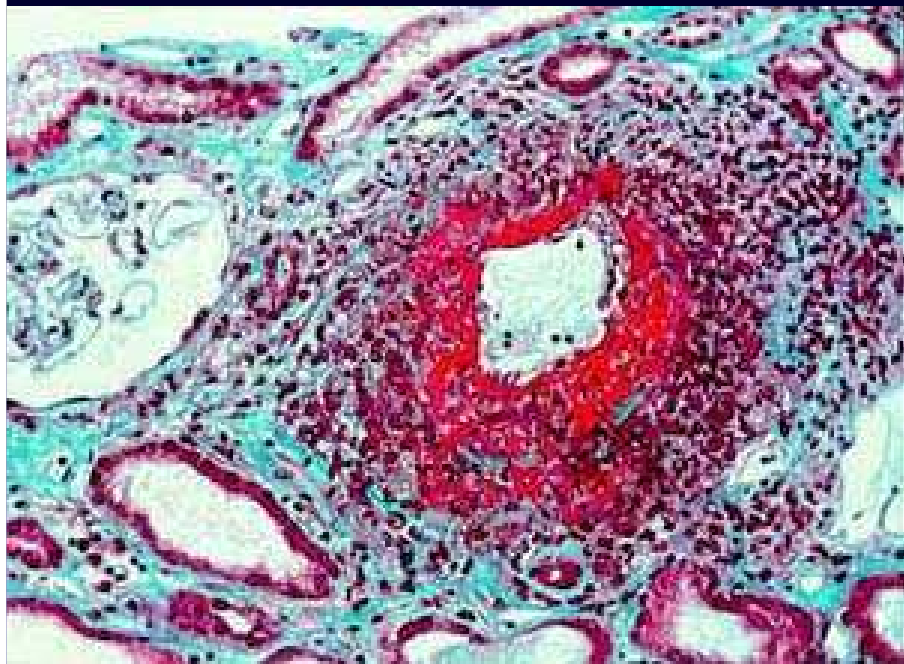
- -INFEZIONI
- -FARMACI
- -TOSSICI
- -??????????

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

1)Citochine prodotte per infezioni causano upregolazione delle molecole di adesione sull'endotelio e "attivazione" di neutrofili e/o monociti

2)I neutrofili e/o monociti circolanti "attivati" esprimono gli Ag sulla superficie della cellula

3)Adesione di queste cellule sull'endotelio e loro "attacco" da parte degli ANCA

4)Rilascio di ROS ed enzimi lisosomiali con conseguente danno della parete vascolare

CLINICA DELLE VASCULITI

1 SINTOMI "ASPECIFICI"

- -MALESSERE
- -ASTENIA
- -FEBBRE

2 SINTOMI " ORGANO-SPECIFICI "

- -NEUROLOGICI (neuriti periferiche)
- -MUSCOLO-SCHELETRICI (artromialgie)
- -GASTROINTESTINALI
- -POLMONARI
- -CUTANEI (porpora , noduli)
- -CARDIOVASCOLARI
- -RENALI

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Vasculiti con interessamento renale (Vasculiti ANCA-associate)

Interessamento organi/sistemi (%)	Poliarterite microscopica	Granulomatosi di Wegener
Cute	40	40
Polmoni	50	90
Naso, orecchio, gola	35	90
Muscoloschelet.	60	60
Neurologico	30	50
Gastrointestinale	50	50
Rene	90	80

POLIARTERITE MICROSCOPICA

SINTOMI EXTRA-RENALI

Febbre:Artromialgie;Neuriti periferiche;Porpora

SINTOMI POLMONARI

Infiltrati polmonari ;Emorragie

SINTOMI RENALI

Insufficienza renale rapidamente progressiva

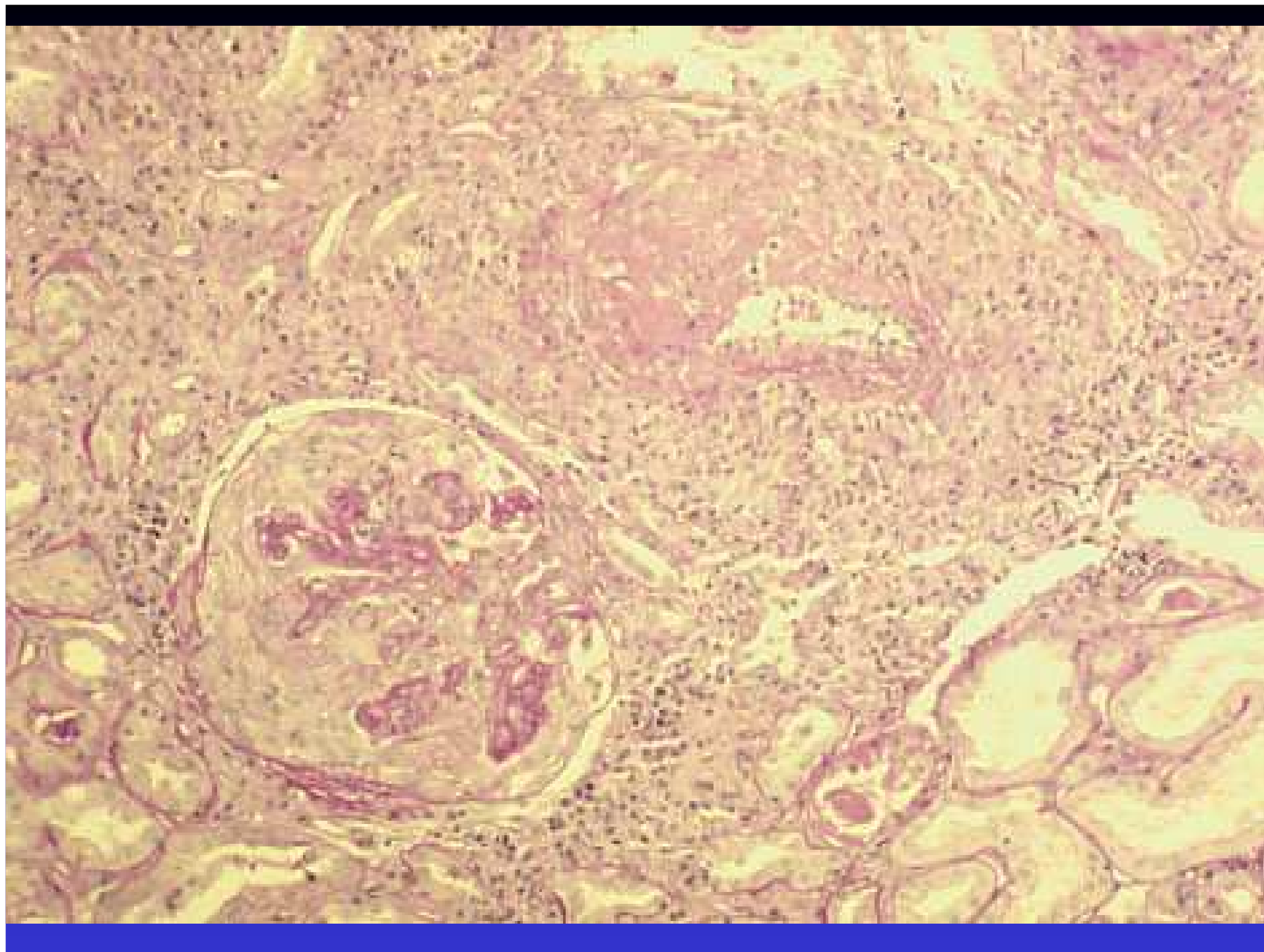
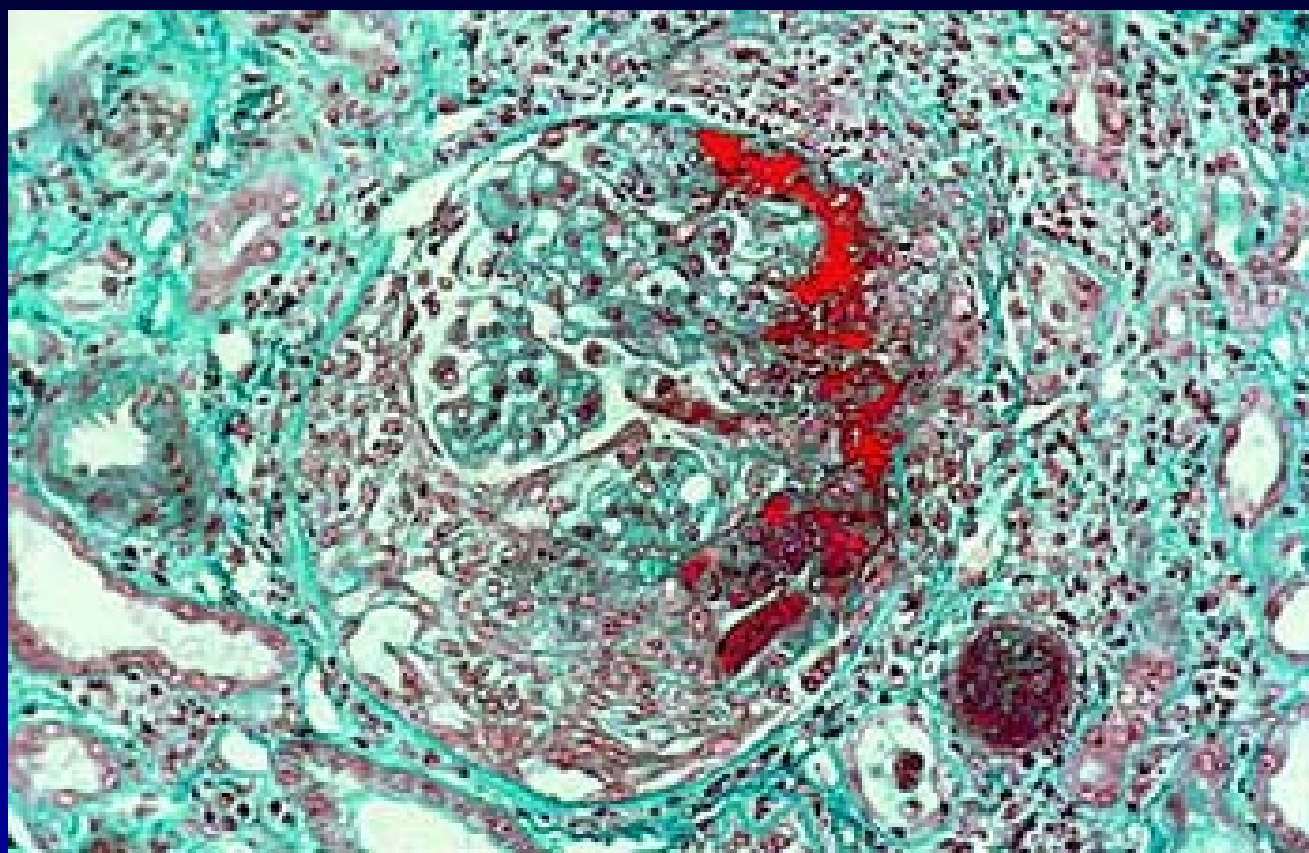
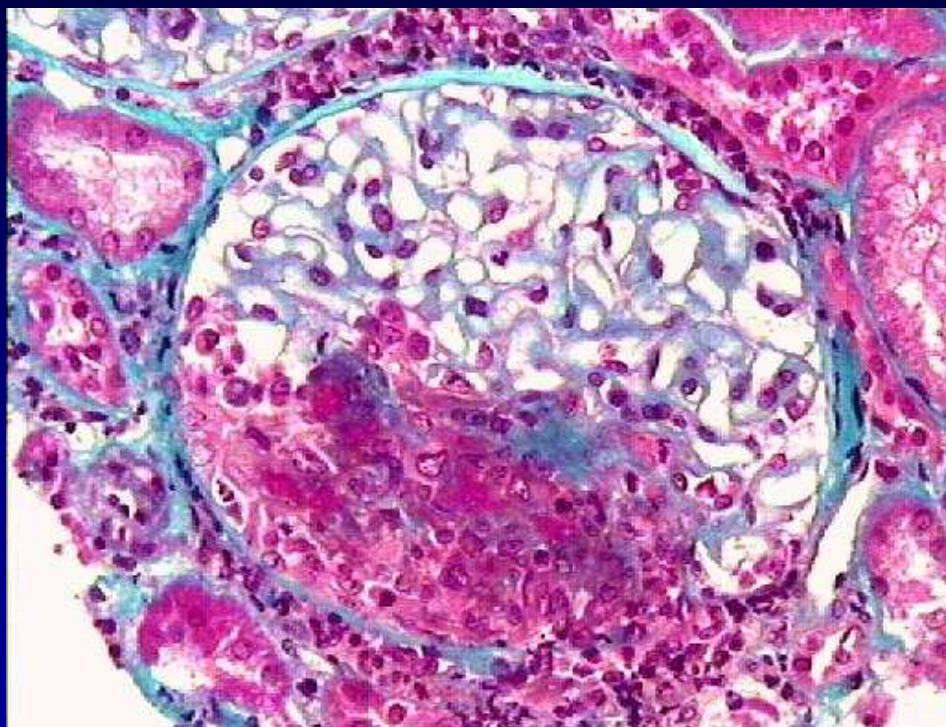
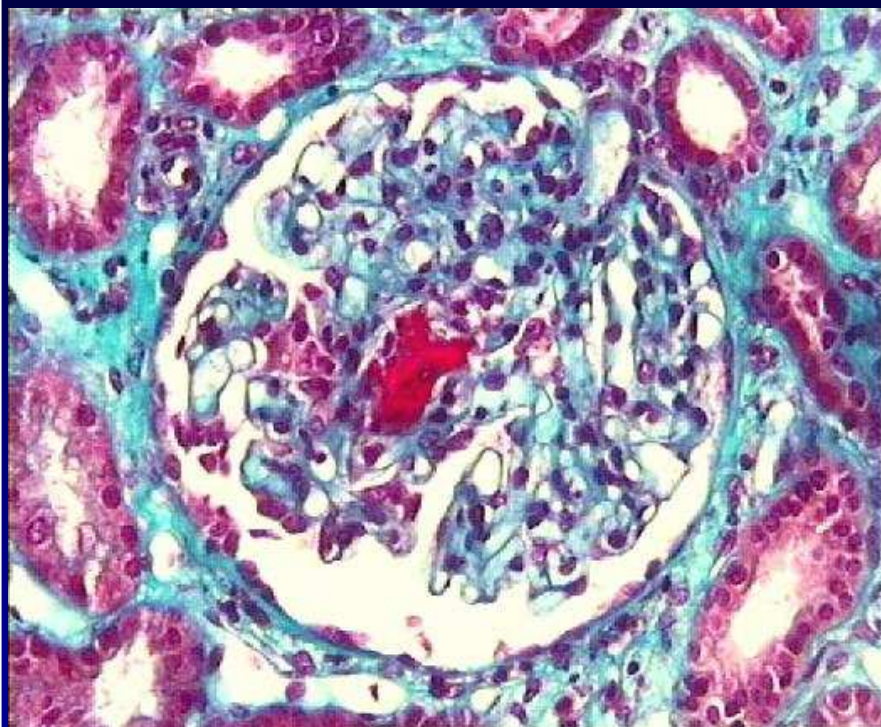
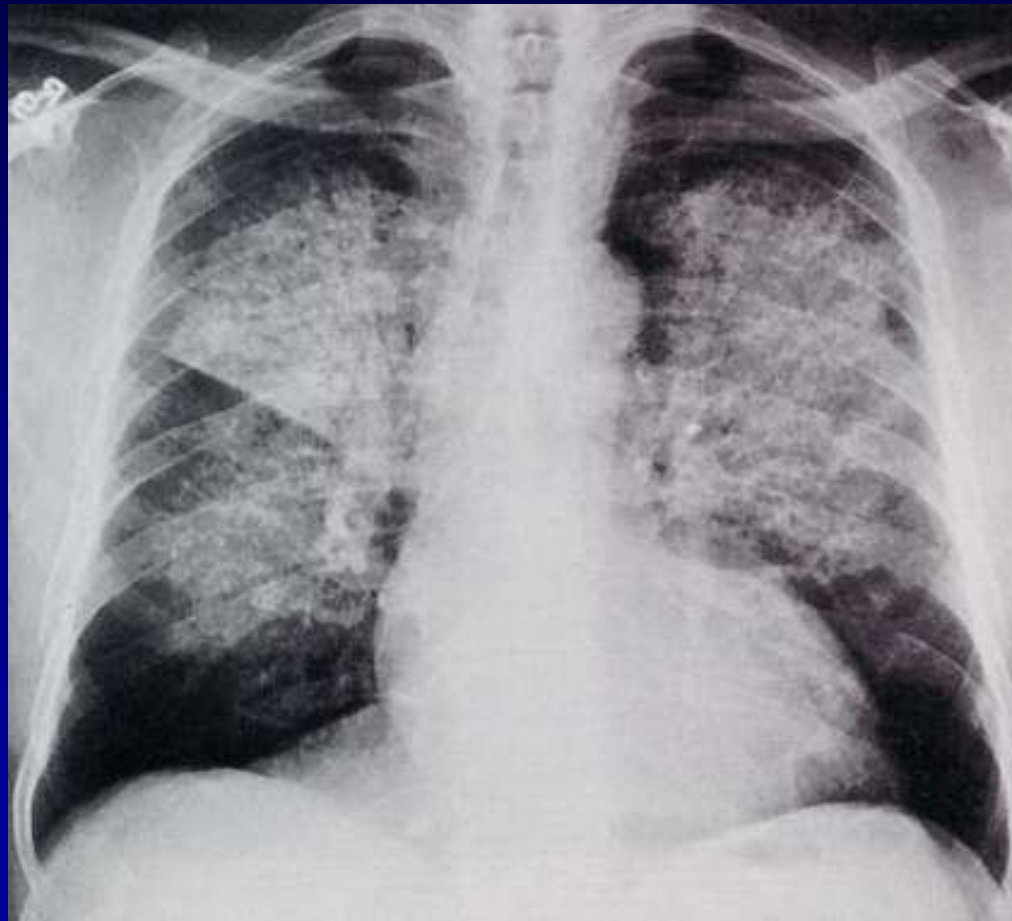
Più frequentemente associata con pANCA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

POLIARTERITE MICROSCOPICA

LESIONI ISTOLOGICHE RENALI

1. ARTERIOLE – CAPILLARI
   - INFILTRATI
   - NECROSI
2. GLOMERULI
   - NECROSI DELLE ANSE GLOMERULARI
   - PROLIFERAZIONE EXTRACAPILLARE

IN ALCUNI CASI SOLO INTERESSAMENTO DEI GLOMERULI

Emorragia alveolare

GRANULOMATOSI DI WEGENER

CLASSICA TRIADE

VASCULITE GRANULOMATOSA :

A) DEL TRATTO RESPIRATORIO SUPERIORE (nasofaringe e seni paranasali)

B) DEI POLMONI (cavitazioni e noduli)

C) DEL RENE (-necrosi delle arteriole granulomi perivascolari

-necrosi capillari glomerulari
-granulomi periglomerulari)

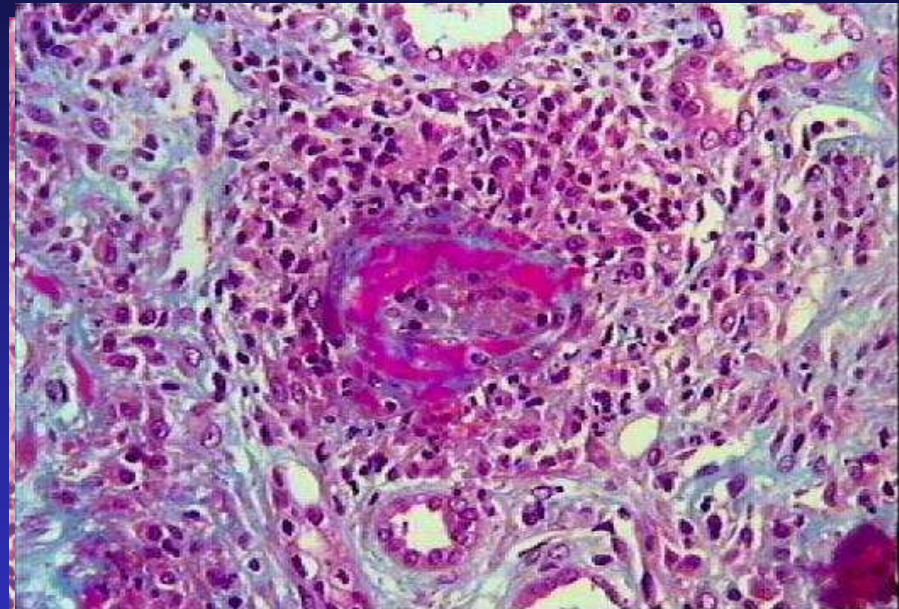
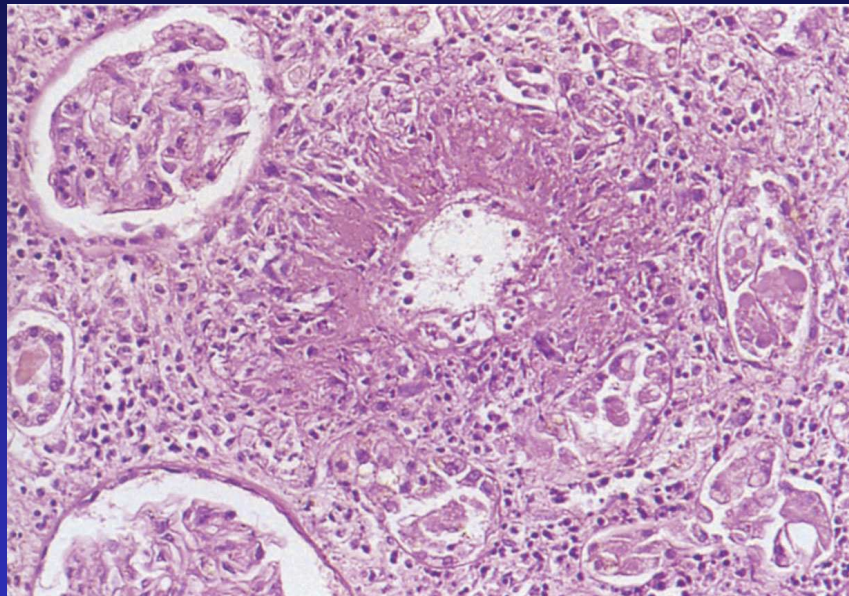
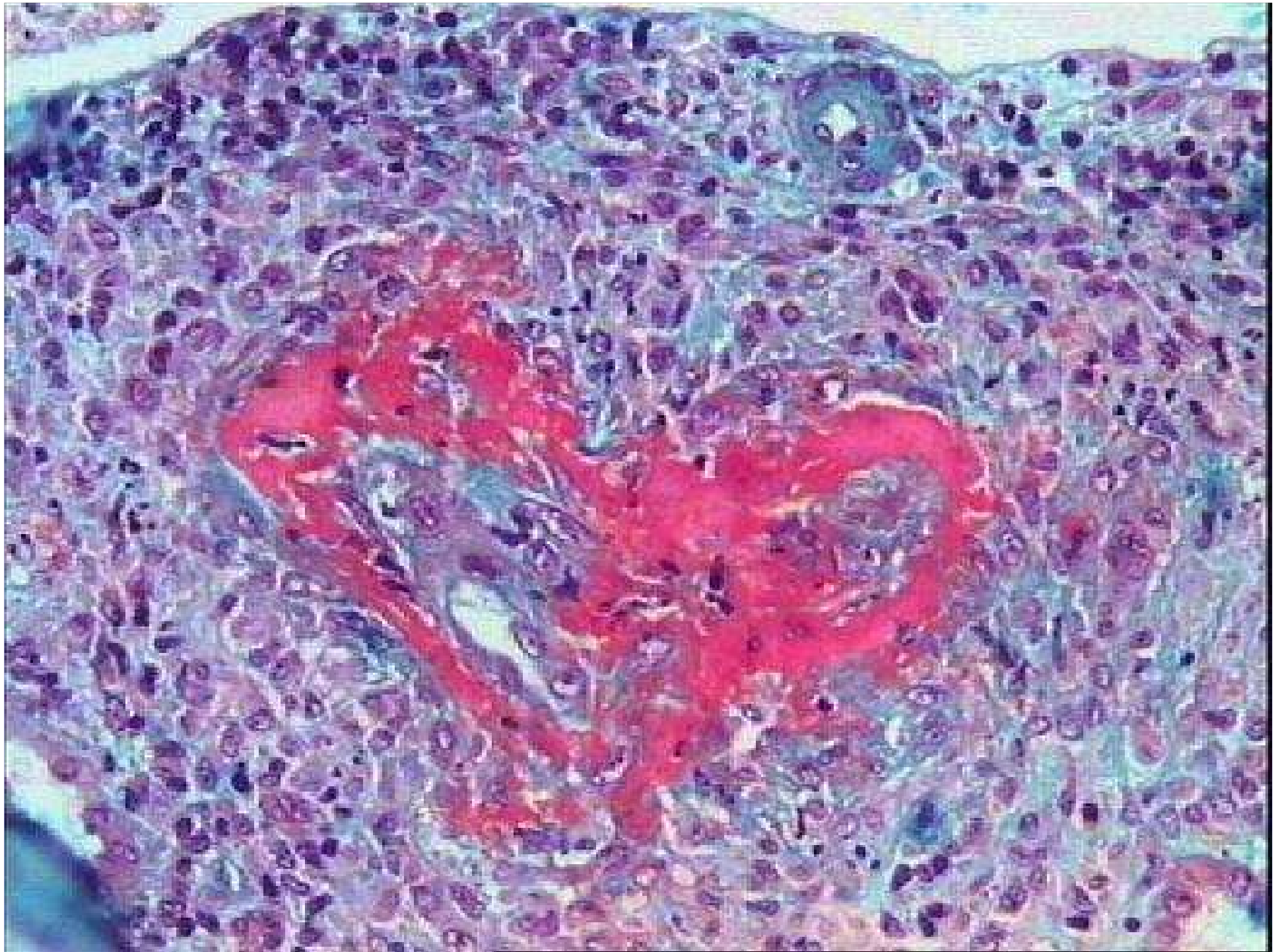
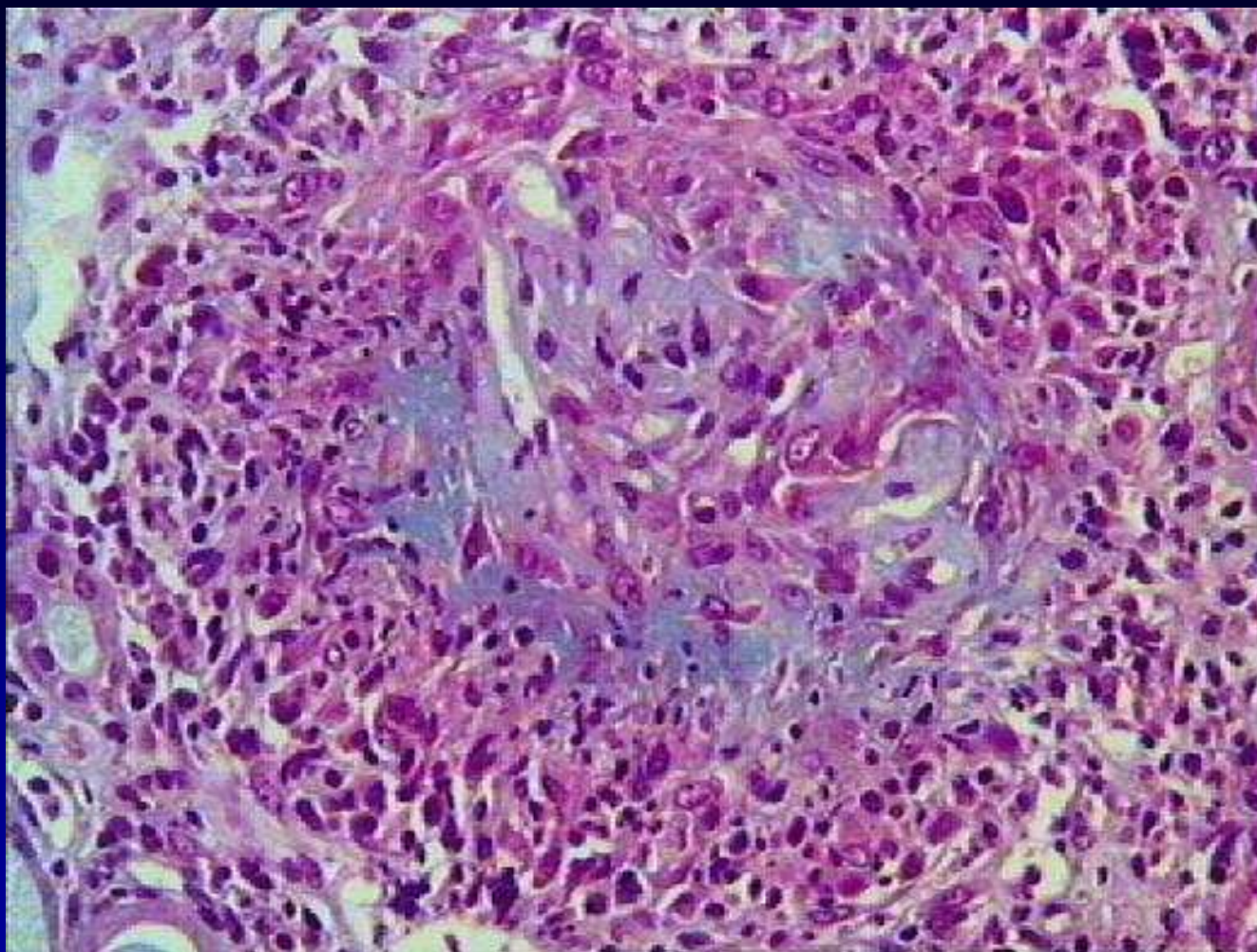
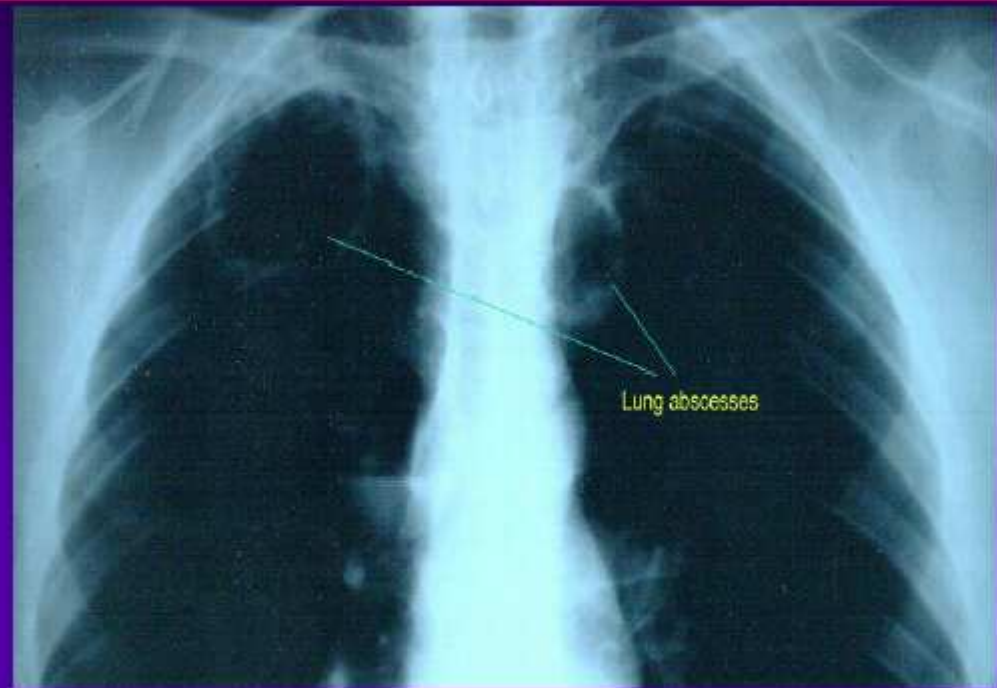
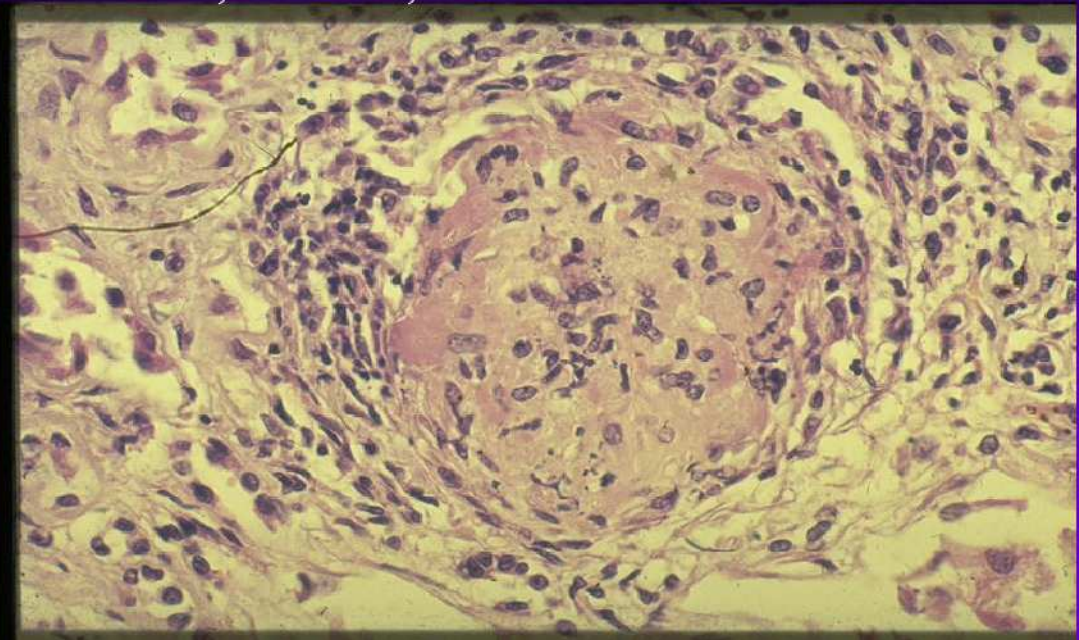
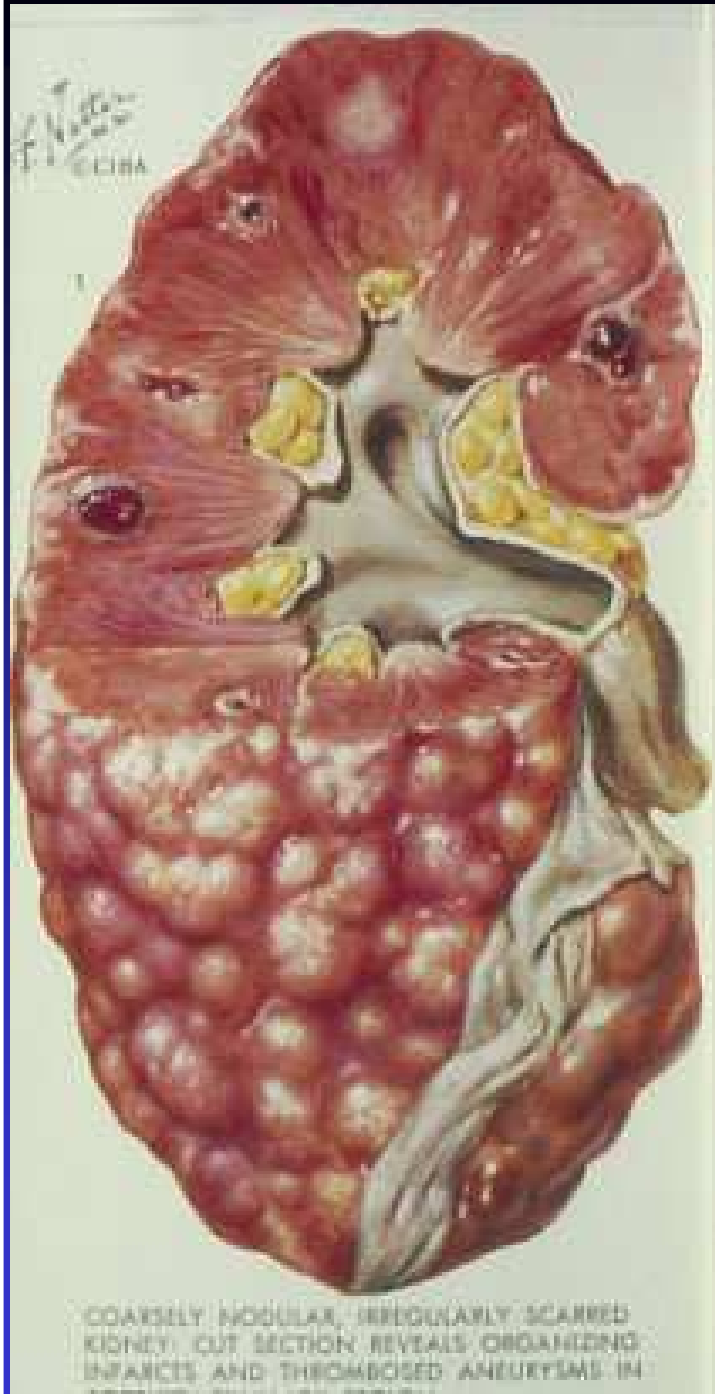
Più frequentemente associata con C Anca

GRANULOMATOSI DI WEGENER

-SINTOMI ASPECIFICI : -FEBBRE - ARTROMIALGIE - PORPORA - NEURITI

-SINTOMI RENALI : -INSUFFICIENZA RENALE ACUTA O A RAPIDA EVOL.

-SINTOMI SPECIFICI : -RINORREA
-SINUSITI
-OTITI
-POLMONE
*RX NODULI SPESSO CAVITATI
*EMOTTISI

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GRANULOMATOSI DI WEGENER

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

WEGENER

Medium-sized vessel vasculitis

Polyarteritis nodosa

Necrotizing inflammation of medium-sized and small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules

Ipertensione
Insuffcienza renale a lenta evoluzione

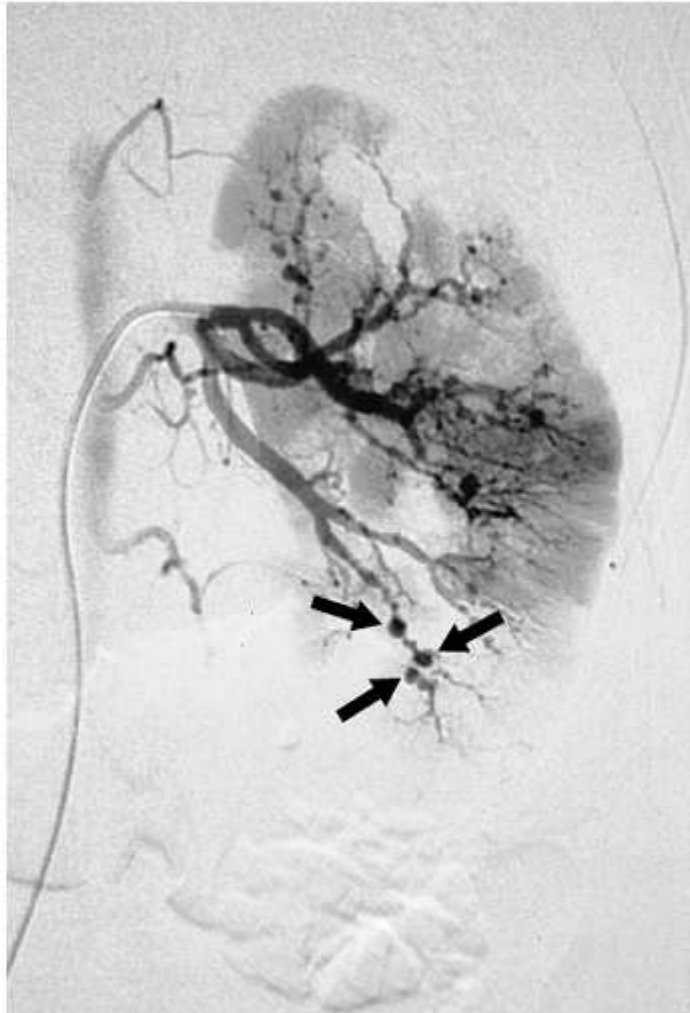
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

POLIARTERITE NODOSA

-INTERESSA PREVALENTEMENTE LE ARTERIE DI MEDIO CALIBRO (interlobulari ; arcuate)

-INFILTRATI INFIAMMATORI E NECROSI DELLA PARETE

↓	↓	↓
DILATAZIONE ANEURISMATICA	ROTTURA	TROMBOSI
↓	↓	↓
ANEURISMI	EMORRAGIE	INFARTI RENALI

-I GLOMERULI SONO INTERESSATI INDIRETTAMENTE (per ischemia)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Poliarterite nodosa

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Microangiopatia Trombotica

Definizione :

Sindrome caratterizzata da:

Anemia emolitica microangiopatica

Piastrinopenia

Insufficienza renale acuta

Microangiopatia Trombotica

Definizione

Sindrome caratterizzata da:
Anemia emolitica microangiopatica

Piastrinopenia

Insufficienza renale acuta

Patogenesi:

Trombosi piastrinica nel microcircolo

Microangiopatia Trombotica

1) ***Sindrome emolitico-uremica*** : più frequente nell'infanzia, compromissione renale spesso prevalente

2) ***Porpora trombotica trombocitopenica***
(Morbo di Moschowitz): più frequente nell'adulto;severe manifestazioni sistemiche (neurologiche, cardiache,ecc.)

Sindrome Emolitico-Uremica

Anemia emolitica, microangiopatia, trombocitopenia, insufficienza renale dovuta a trombi di piastrine nella microcircolazione renale

Epidemiologia

Più frequente causa di insufficienza renale acuta nel bambino (2/100.000 per anno). Picco di incidenza in bambini di età inferiore a 5 a.

Sindrome Emolitico-Uremica

Eziopatogenesi (1)

- Infezione
- Fattori genetici

Nel 90% circa dei casi dell' infanzia la malattia è associata da infezione da particolari ceppi di *E.Coli* (0157:H7) o da *Shighella dysenteriae*, produttori di endotossine (*verotossine*) che si legano a recettori specifici presenti sulle cellule endoteliali (in partico-lare endotelio dei capillari glomerulari e arteriole renali con affinità migliaia di volte superiore ad altri endoteli).

Sindrome Emolitico-Uremica

Eziopatogenesi (2)

a) Danno endoteliale

b) Aggregazione piastrinica intravascolare per inadeguata scissione larghi multimeri del fattore di von Willebrand

c) Coagulazione intravascolare e frammentazione dei globuli rossi

Sindrome Emolitico-Uremica

Fonti di infezione

Carne poco cotta, latte non pastorizzato, formaggi, acqua.

Infezione per contatto (scarsa igiene)

Quadro Clinico (1)

Sintomi prodromici

Episodi gastroenterici (colite emorragica)

Infezioni vie aeree superiori

Sindrome Emolitico-Uremica

***Quadro Clinico* (2)**

Dopo 7-10 gg dai sintomi prodromici comparsa di

- Pallore, astenia, manifestazioni cutanee (porpora, petecchie), oligo-anuria
- Dolori addominali, febbre, manifestazioni neurologiche
- Ipertensione arteriosa
- Epatosplenomegalia, ittero

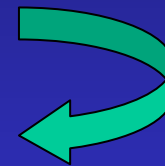
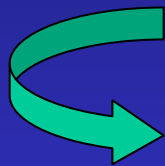
Sindrome Emolitico-Uremica

Laboratorio

- **Anemia** con frammentazione degli eritrociti (schistociti)
- **Piastrinopenia**
- **Aumento bilirubina**; **riduzione aptoglobine** (segno di emolisi)
- **Riduzione fibrinogeno**; **aumento FDP** (prodotti di degradazione della fibrina)
- **Insufficienza renale**

PATOGENESI MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

DIFETTI CONGENITI PREDISPONENTI
- ANOMALO vWF
- RIDOTTA ATTIVITA' FATTORE H
- RIDOTTA ATTIVITA' ALTRE PROTEINE REGOLATRICI DEL COMPLEMENTO

FATTORI SCATENANTI
- ESO O ENDOTOSSINE
- VIRUS (HIV)
- ANTICORPI
- IMMUNOCOMPLESSI
- FARMACI

DANNO ENDOTELIALE

↓

- PERDITA DELLA CAPACITA' ANTITROMBOTICA DELL'ENDOTELIO
- ATTIVAZIONE DEI LEUCOCITI
- ANOMALA FRAMMENTAZIONE Vwf

↓

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

Drug associated thrombotic microangiopathy

Drugs used in cancer therapy

- Mitomicyn C *
- Tamoxifen *
- Bleomycin *
- Cisplatin *
- Gemcitabine
- Deoxycorfomycin
- Methil-CCNU
- Daunorubicin
- Cytosine arabinoside
- Neocarcinostatin

Other drugs

- Ticlopidine/clopidogrel *
- Quinine *
- Interferon *
- Calcineurin inhibitors *
- OKT3 *
- Oral contraceptives
- Penicillin
- Rifampin (rifampicin)
- Metronidazole

* drugs most commonly involved in drug associated TMA

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

CONDIZIONE MORBOSA CARATTERIZZATA DA UNA RAPIDA

(ALCUNE ORE/ALCUNI GIORNI) RIDUZIONE DELLE FUNZIONI

RENALI CONSEGUENTE AD ALTERAZIONI FUNZIONALI O

STRUTTURALI DEI RENI

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA
(IRA)

DEFINIZIONE

IN LETTERATURA UTILIZZATI CRITERI MOLTO DIVERSI PER DEFINIRE L'ENTITA' DELLA RIDUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE E QUINDI DELLA IRA

DEFINIZIONE DI ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) secondo l' AKI Network

UNA BRUSCA (entro 48 h) RIDUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE DEFINITA DA :

-UN INCREMENTO ASSOLUTO DEI VALORI DI CREATININEMIA ≥ 0.3 MG/DL

-UN INCREMENTO PERCENTUALE DELLA CREATININEMIA ≥ 50% RISPETTO AL BASALE , O

-UNA RIDUZIONE DELLA DIURESI (OLIGURIA DEFINITA COME EMISSIONE DI URINE < 0.5 ML/KG PESO CORPOREO/ORA PER > 6 ORE)

EPIDEMIOLOGIA : INCIDENZA DI IRA

- 50-100 casi / pmp/ anno quando si fa riferimento alle forme più severe che richiedono trattamento dialitico

- 200 – 300 casi / pmp/ anno quando si considerano tutte le forme di IRA

INCIDENZA IRA

1) NELLA POPOLAZIONE GENERALE	209 casi/pmp/anno
2) > 65 anni	500 “ “ “
3) > 80 anni	1129 “ “ “

LIANO F et al. - KI 1996

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IRA

-COMMUNITY-ACQUIRED	20-30%
-HOSPITAL-ACQUIRED	70-80%

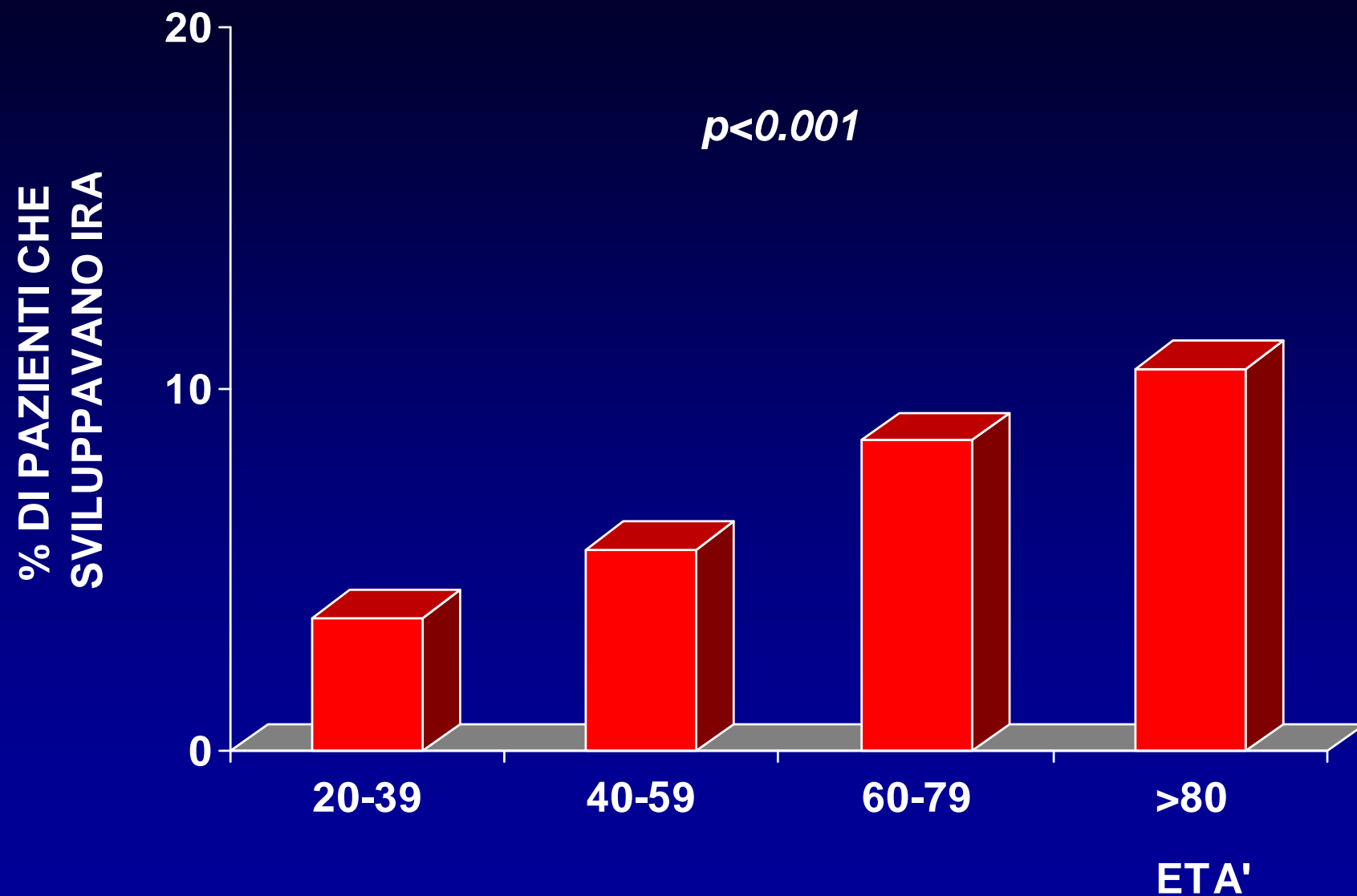
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

HOSPITAL-ACQUIRED RENAL INSUFFICIENCY

2 studi prospettici nello stesso ospedale e utilizzando gli stessi criteri per la definizione di IRA

	INCIDENZA IRA
1) Fine anni '70	4.9 % dei ricoveri
2) Fine anni '90	7.2 % dei ricoveri

1) HOU SH et al. - Am J Med 1983; 2) NASH K et al. - AJKD 2002

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SIGNIFICATO CLINICO E VALORE PROGNOSTICO DELLA IRA SVILUPPATA IN OSPEDALE

INCREMENTI ANCHE MODESTI DELLA CREATININEMIA (0.4-0.5 mg/dl)

DURANTE LA OSPEDALIZZAZIONE SONO ASSOCIATI A UN AUMENTO DI

CIRCA IL 50 – 70 % DEL RISCHIO DI MORTE

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- Aumento creatininemia
- Aumento azotemia
- Aumento uricemia
- Aumento fosforemia
- Ipocalcemia
- Iperpotassiemia
- Acidosi metabolica

- URINE : variabili in funzione della causa di IRA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- Riduzione della diuresi : oliguria (< 400 ml/die)
  anuria

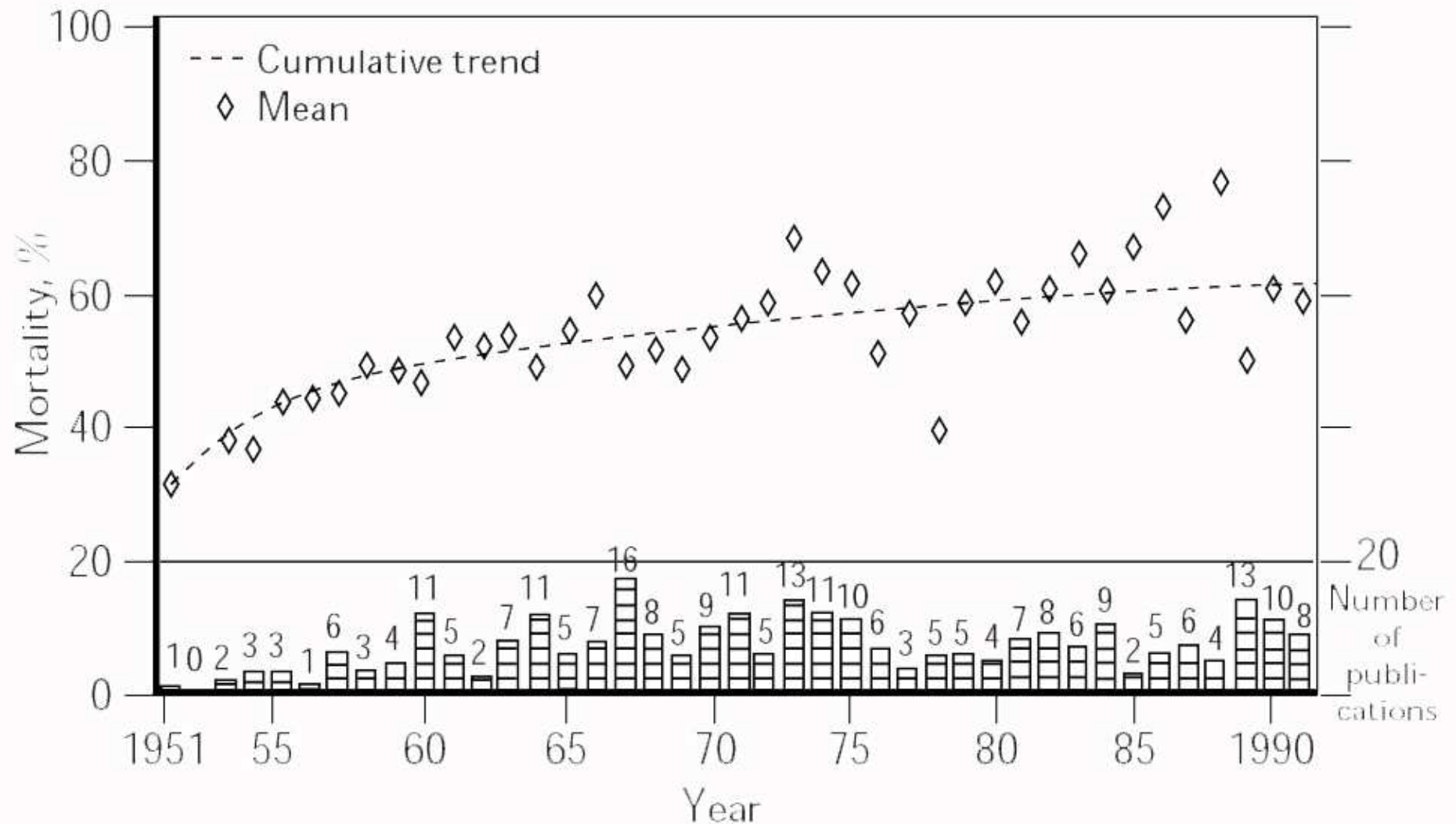
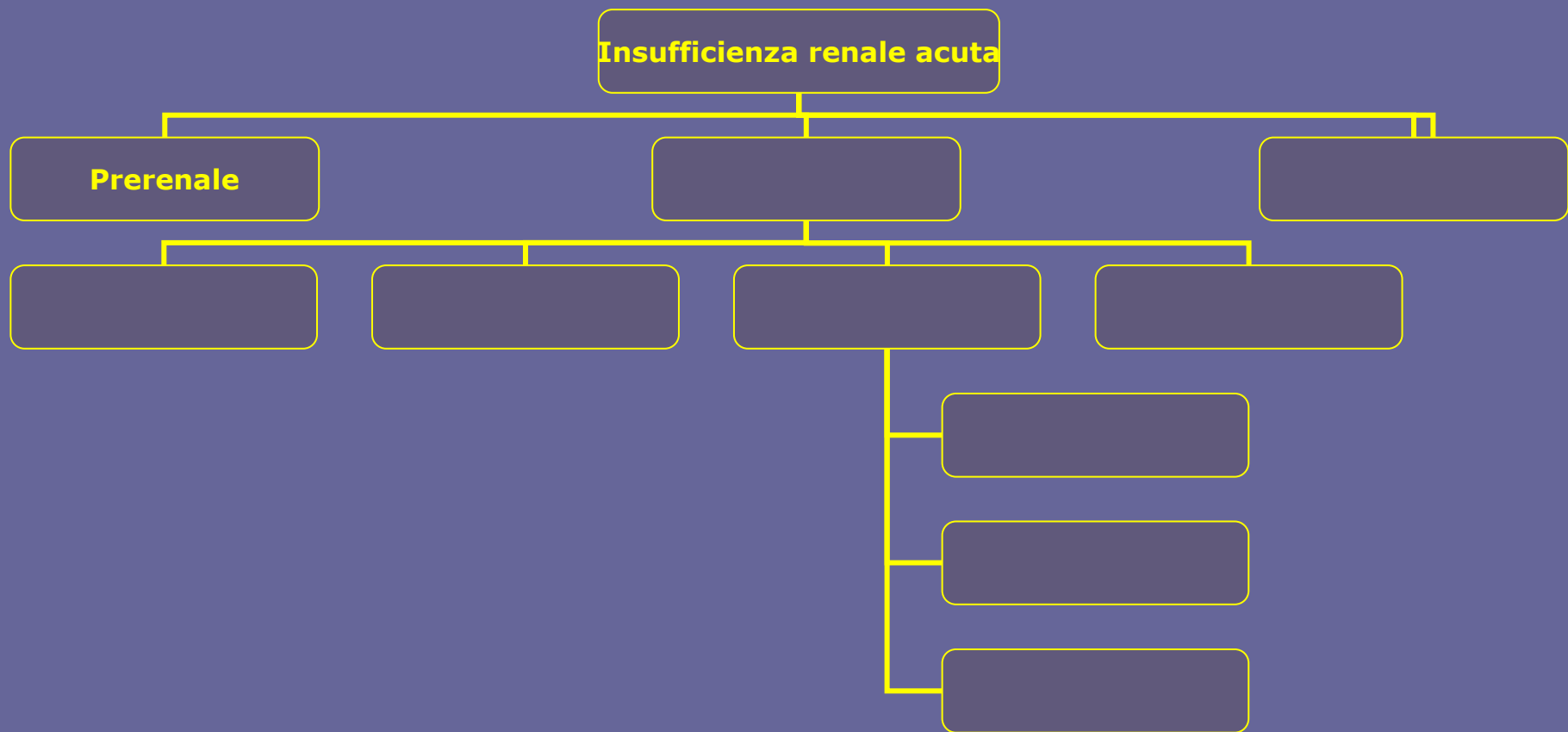
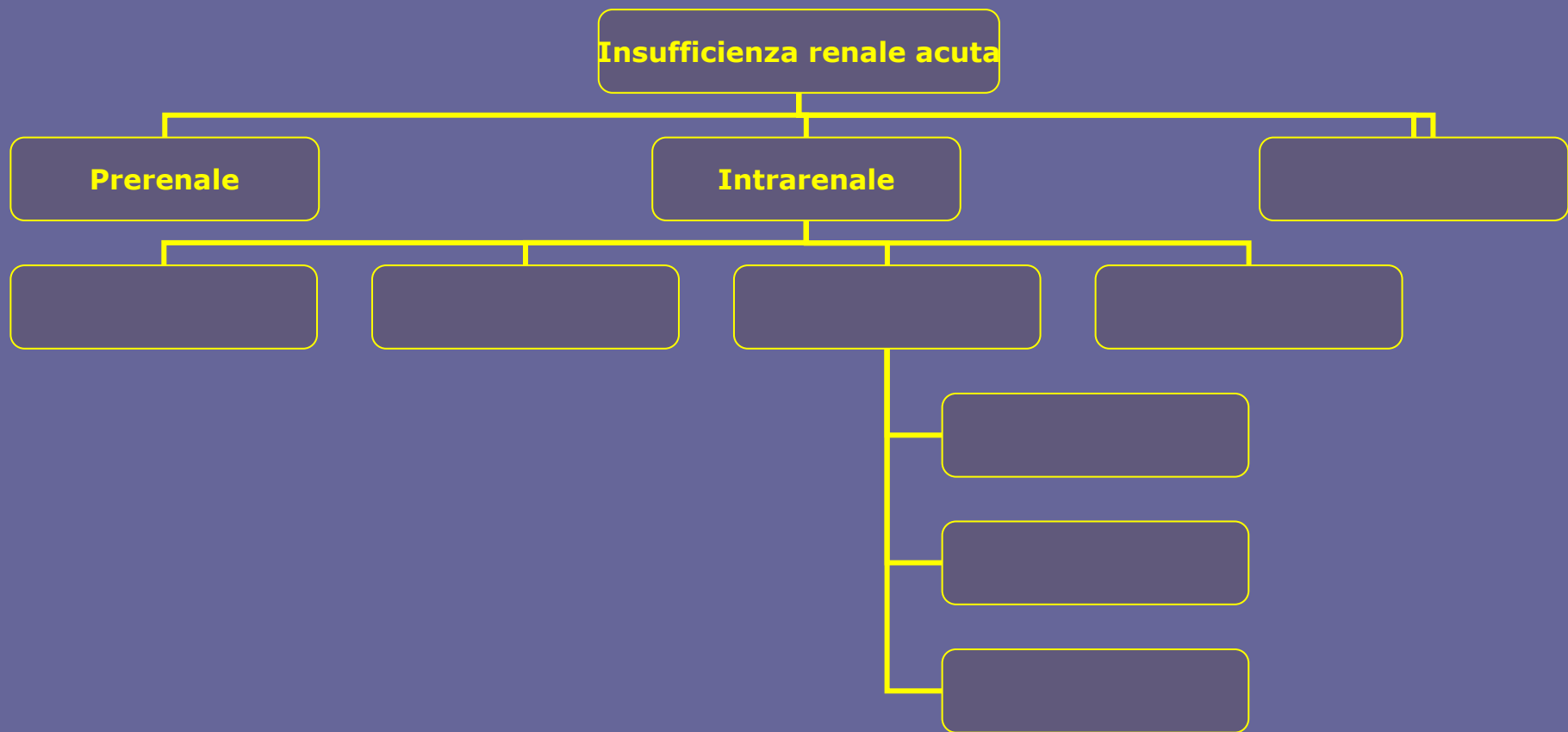
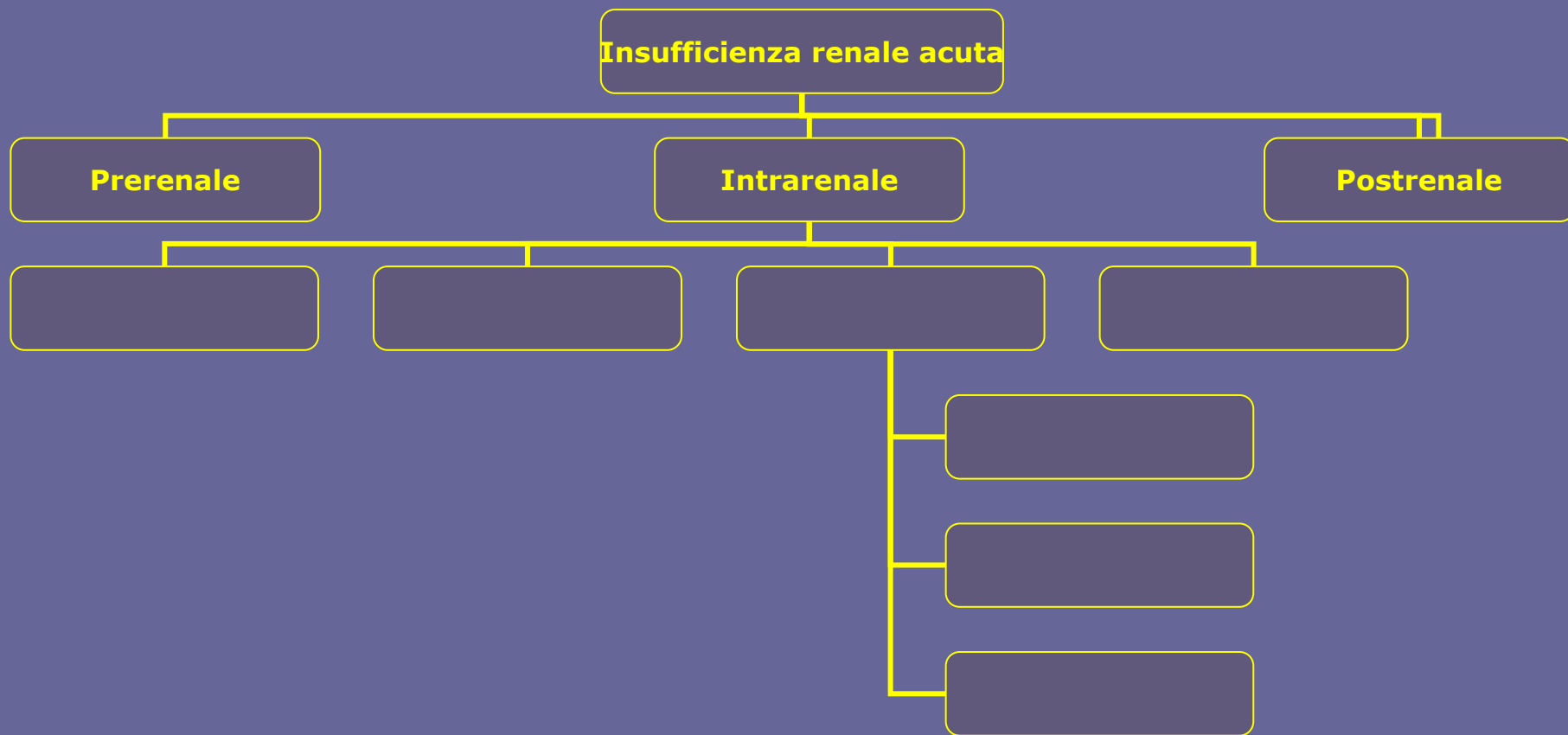
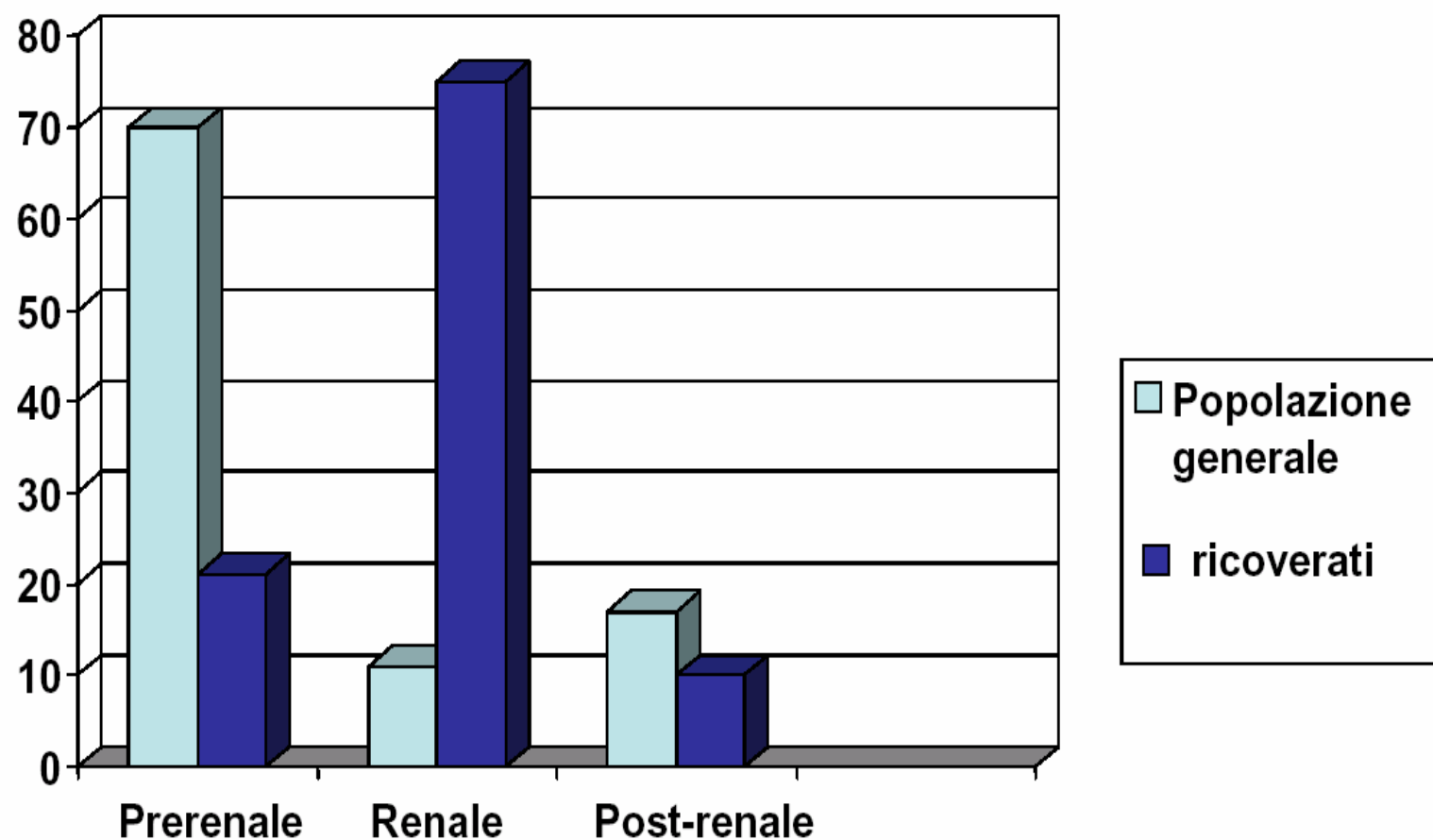
(alcuni casi anche a diuresi conservata)

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- Riduzione della diuresi : oliguria (< 400 ml/die)
  anuria

(alcuni casi anche a diuresi conservata)

- Interessamento multisistemico : gastrite uremica
  pericardite
  suscettibilità alle infezioni
  emorragie
  anemia
  aritmie
  edema polmonare
  encefalopatia uremica
  coma

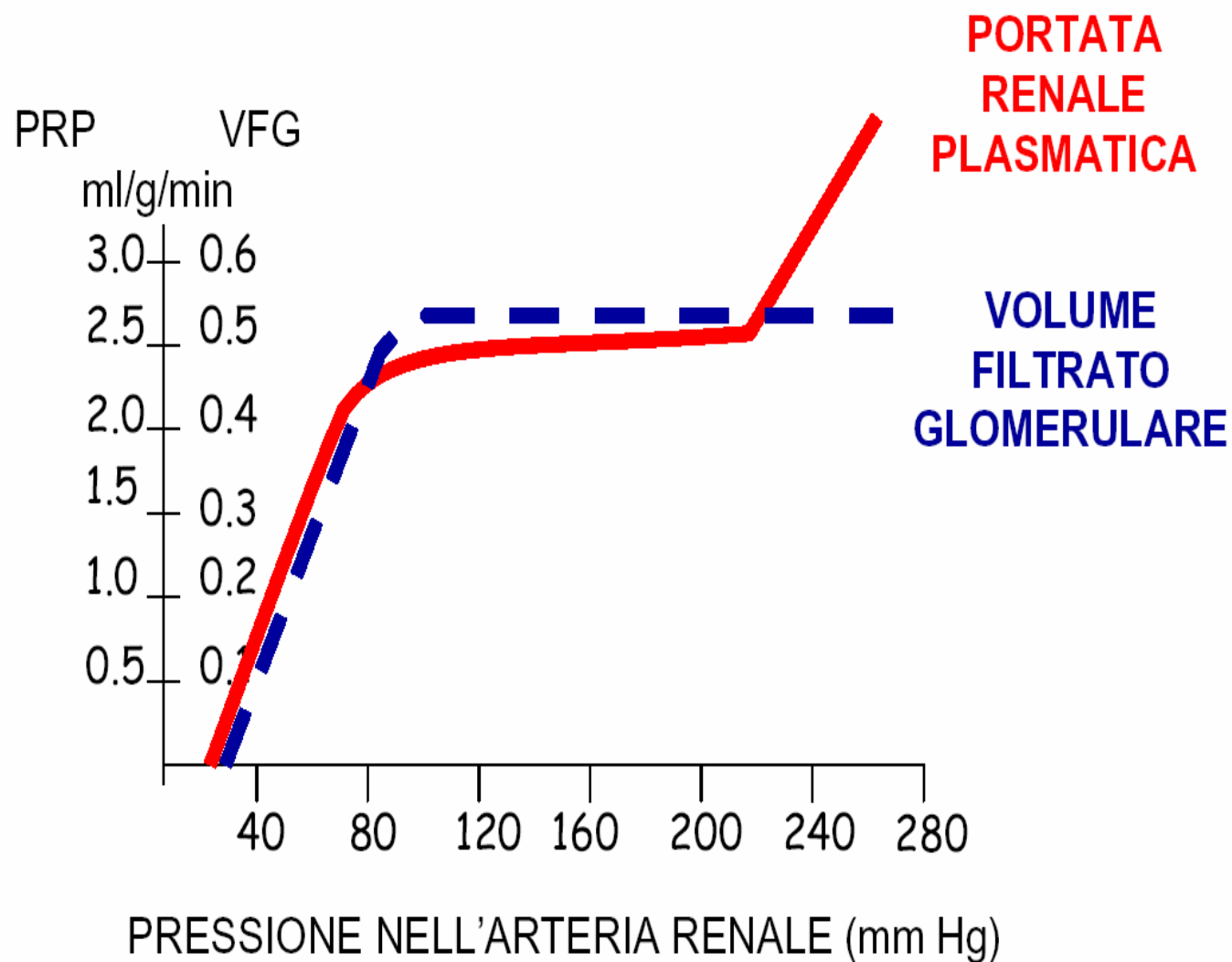
Prognosis of ARF

Classificazione della IRA

Classificazione della IRA

Classificazione della IRA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA): EPIDEMIOLOGIA

IRA PRERENALE: fisiopatologia

L'IRA prerenale è una forma funzionale determinata da **alterazioni emodinamiche** che provocano una riduzione significativa del **flusso ematico renale** e del filtrato glomerulare

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IRA PRERENALE: fisiopatologia

L'IRA prerenale è una forma funzionale determinata da **alterazioni emodinamiche** che provocano una riduzione significativa del **flusso ematico renale** e del filtrato glomerulare

NON si associa a danno cellulare ed è REVERSIBILE dopo normalizzazione dei fattori emodinamici.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Autoregolazione Renale

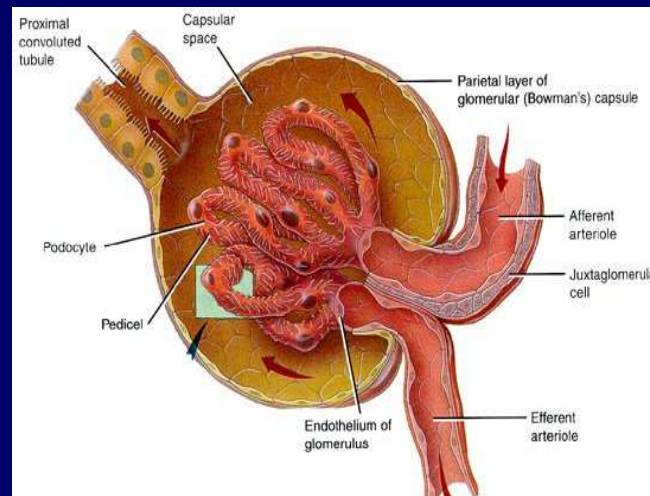
Proprietà di mantenere costante il Flusso Ematico Renale e il VFG

Meccanismo miogeno

Variazioni della resistenza dell'arteriola afferente:

vasocostrizione se PA aumenta

vasodilatazione se PA diminuisce

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Autoregolazione Renale

Proprietà di mantenere costante il Flusso Ematico Renale e il VFG

Meccanismo miogeno

Variazioni della resistenza dell'arteriola afferente:

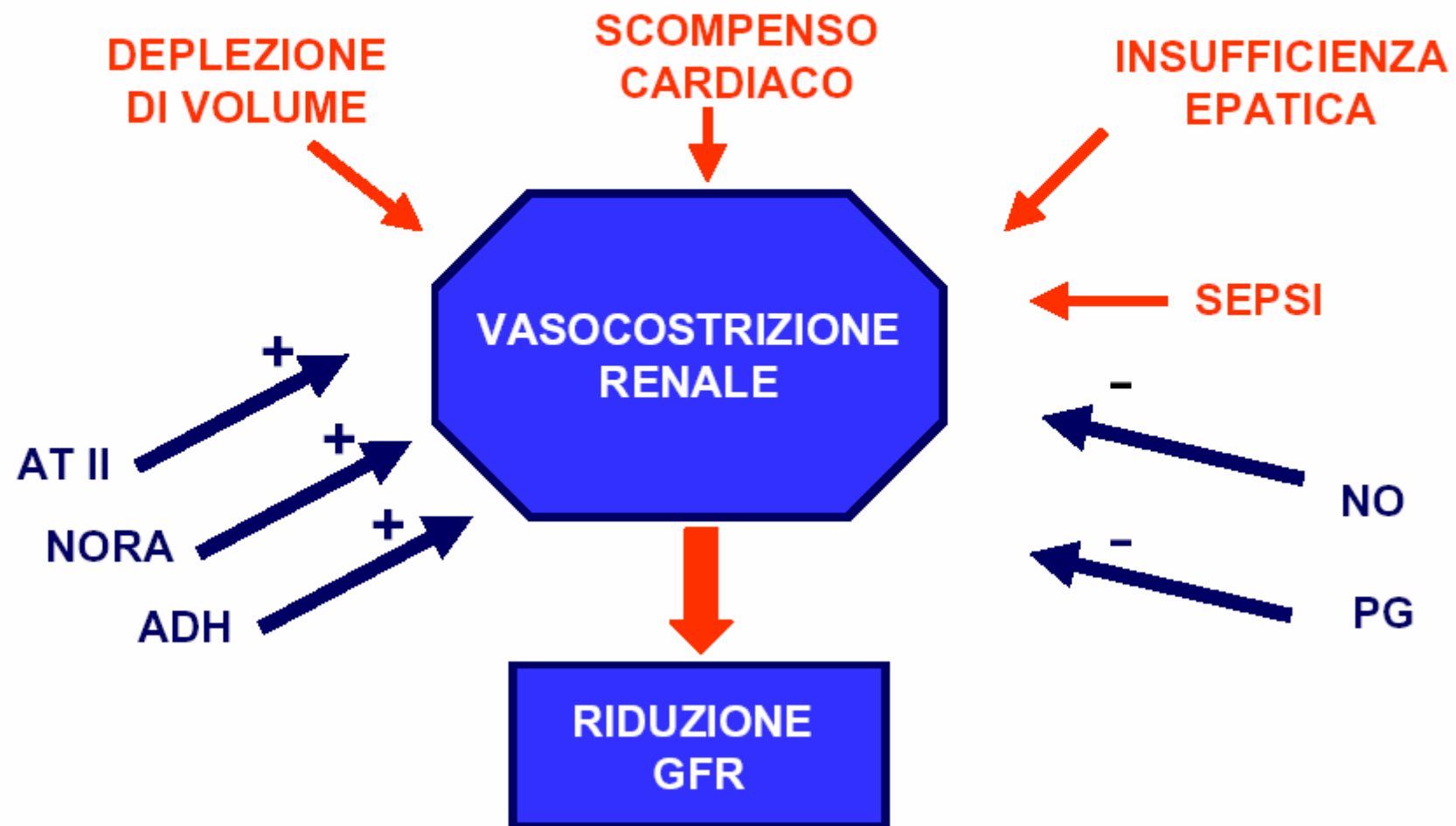
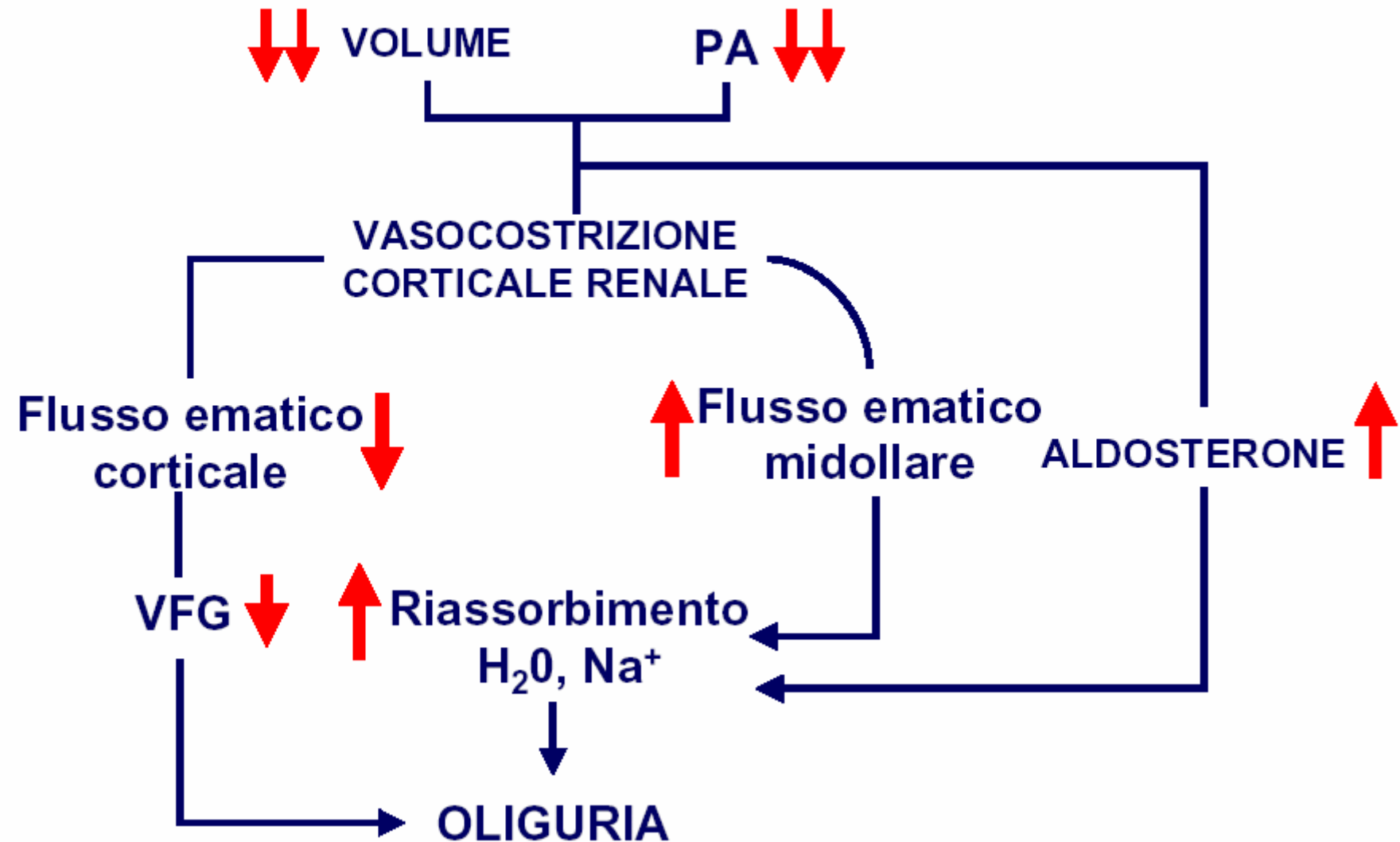
vasocostrizione se PA aumenta

vasodilatazione se PA diminuisce

Feedback tubulo-glomerulare

Variazione del contenuto di cloro e/o di sodio alla macula densa ⟶ stimolazione del sistema renina angiotensina ⟶ vasocostrizione

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IRA PRERENALE: FISIOPATOLOGIA
VOLUME
PA
VASOCOSTRIZIONE
CORTICALE RENALE
Flusso ematico
corticale
Flusso ematico
midollare
ALDOSTERONE
VFG
Riassorbimento
H_20, Na^+
OLIGURIA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE: CAUSE

1. DEPLEZIONE DI VOLUME
   - EMORRAGIA
   - PERDITE G-I: vomito, diarrea, sondini, drenaggi
   - PERDITE RENALI: diuretici, salt wasting syndrome
   - PERDITE CUTANEE: sudorazione, ustioni
   - TERZO SPAZIO: chirurgia addome, pancreatite, trauma
2. RIDUZIONE VOLUME ARTERIOSO EFFICACE
   - RIDOTTA G. CARDIACA: scompenso, pericardite, IMA, embolia
   - Sindrome Nefrosica, Cirrosi Epatica, Sepsi
3. IPOTENSIONE
   - Sepsi, Farmaci, Stato di Shock
4. VASOCOSTRIZIONE RENALE
   - Sindrome Epato-Renale, Ipercalcemia
5. ALTERATA EMODINAMICA INTRARENALE DA FARMACI
   - ACE- I, Sartani, Ciclosporina, Tacrolimus, FANS

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE

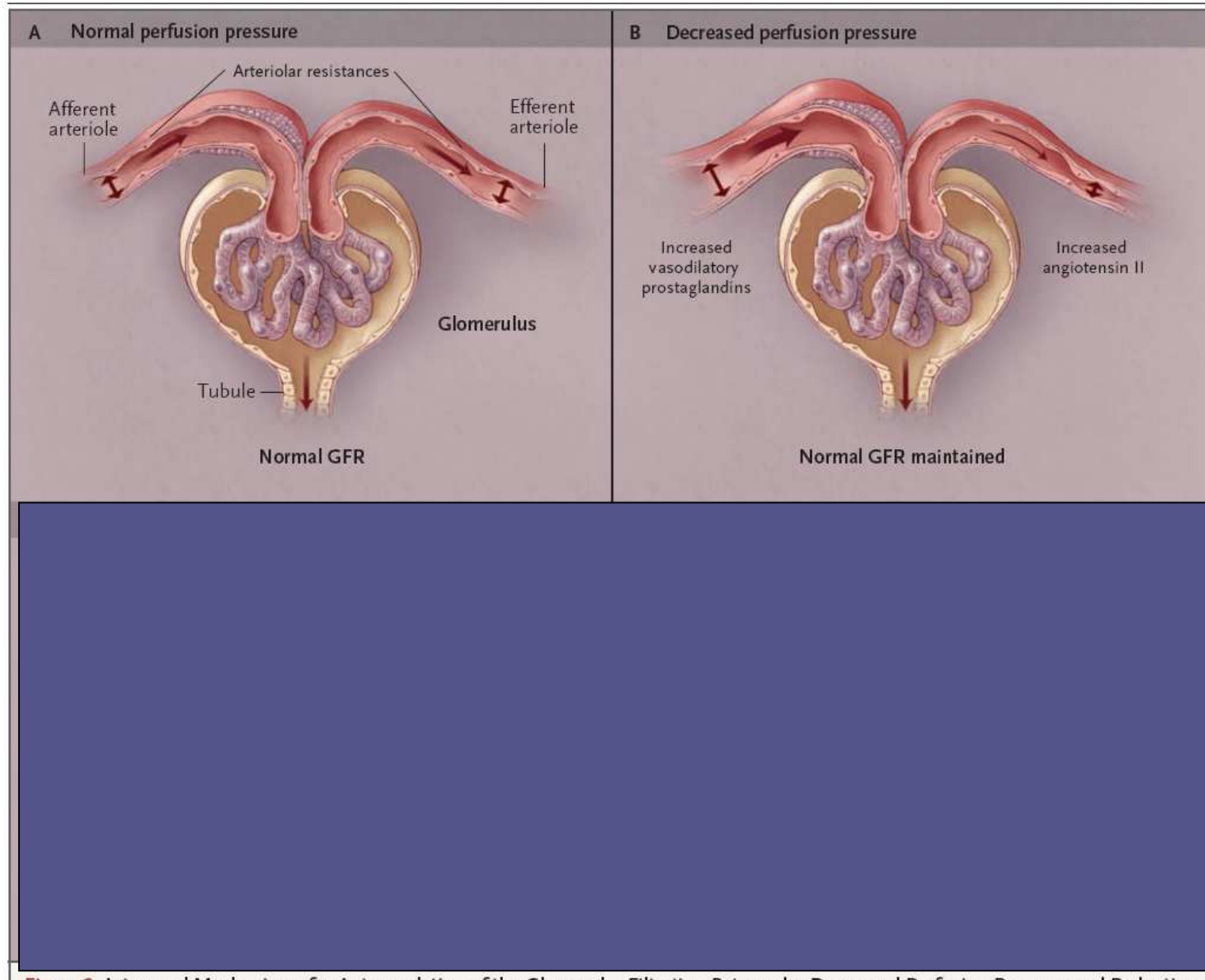
LABORATORIO: INDICI URINARI

- ESAME URINE : NON SIGNIFICATIVO
- Na URINARIO BASSO < 10
- INVERSIONE Na/K urinario
- FENa: BASSA (<1%)
- OSMOLARITA' URINARIA > 500
- PESO SPECIFICO URINARIO > 1020

Syndromes of acute renal failure

Prerenal ARF
- Intravascular volume depletion
- Decreased effective blood volume
- Altered intrarenal hemodynamics
  - preglomerular (afferent) vasoconstriction
  - postglomerular (efferent) vasodilation

Intrinsic ARF
- Acute tubular necrosis
  - ischemic
  - nephrotoxic
- acute interstitial nephritis
- acute glomerulonephritis
- acute vascular syndromes

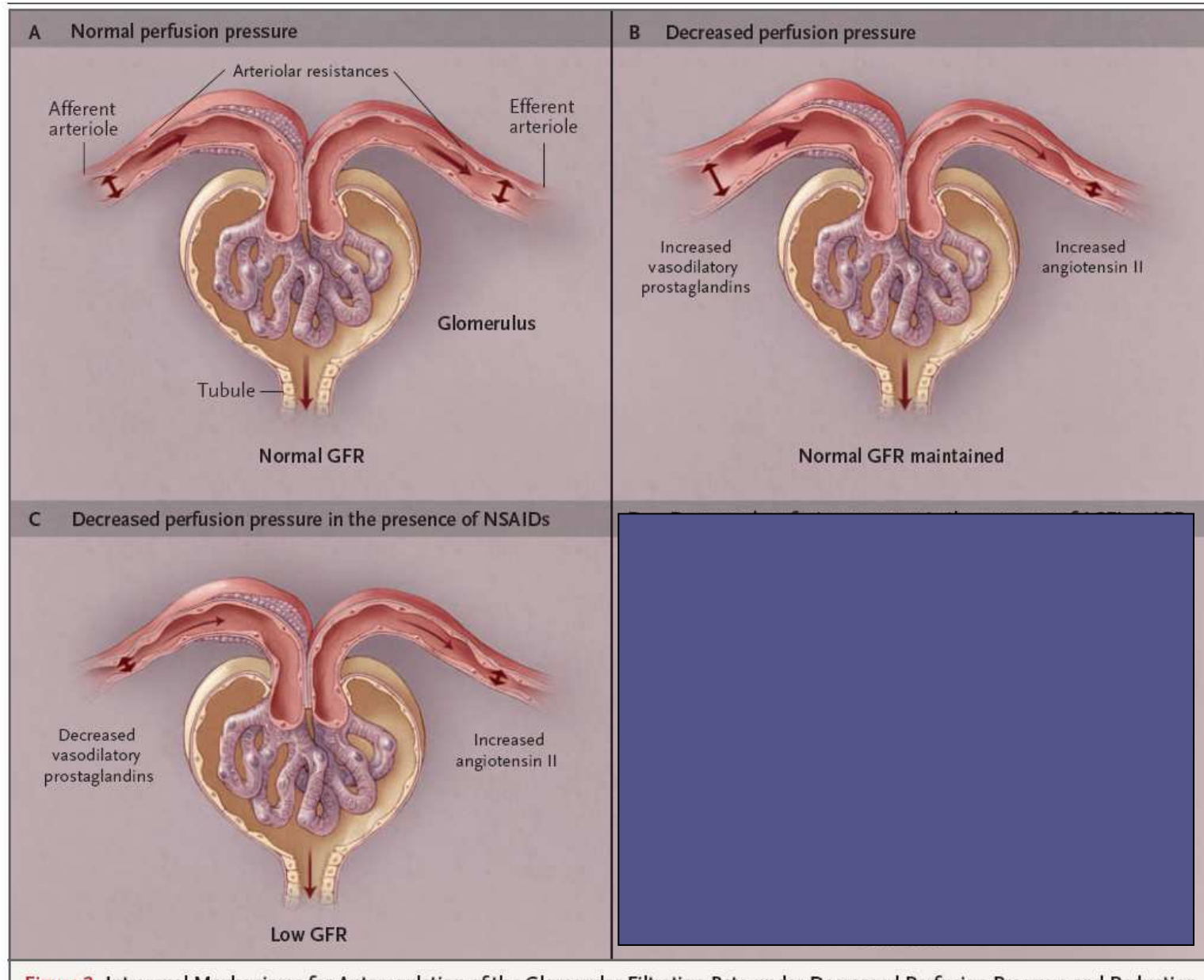
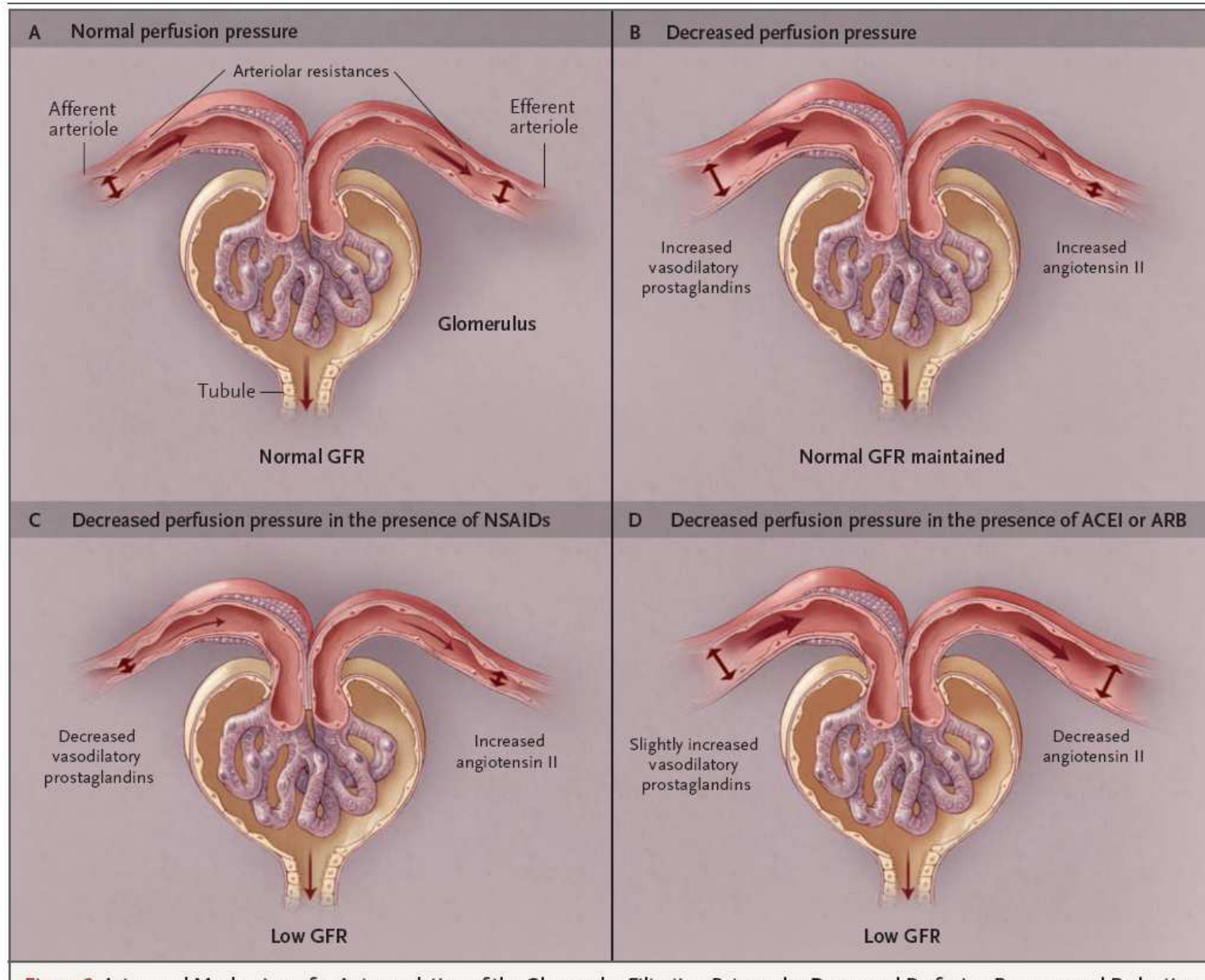
Postrenal ARF

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Physiologic Response to Volume Depletion

A Normal perfusion pressure
Arteriolar resistances
Afferent arteriole
Efferent arteriole
Glomerulus
Tubule
Normal GFR
B Decreased perfusion pressure
Increased vasodilatory prostaglandins
Increased angiotensin II
Normal GFR maintained
Stenosi art. Renale
Ipovolemia
Deplezione sodica
Ipotensione
Scompenso cardiaco congestizio
D Decreased perfusion pressure in the presence of ACEI or AR
Slightly increased vasodilatory prostaglandins
Decreased angiotensin II
Press.Intracap
VFG

CONDIZIONI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI IRA DA INIBITORI/BLOCCANTI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

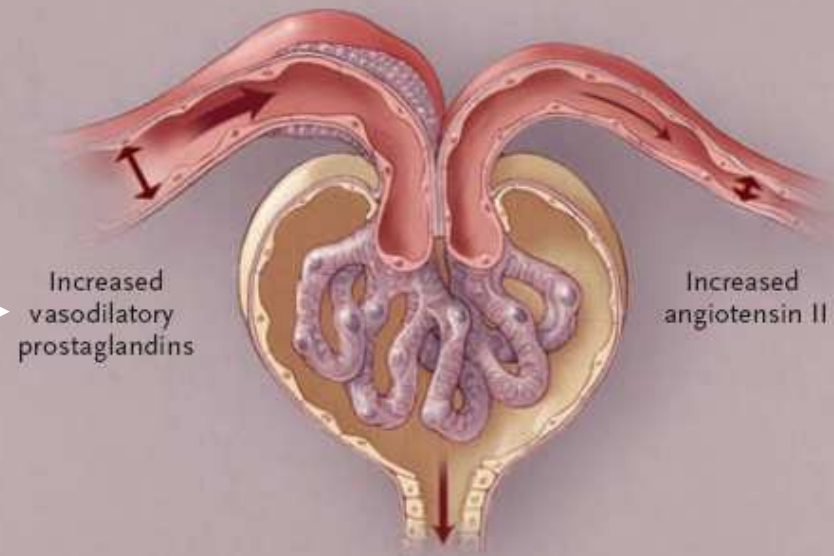
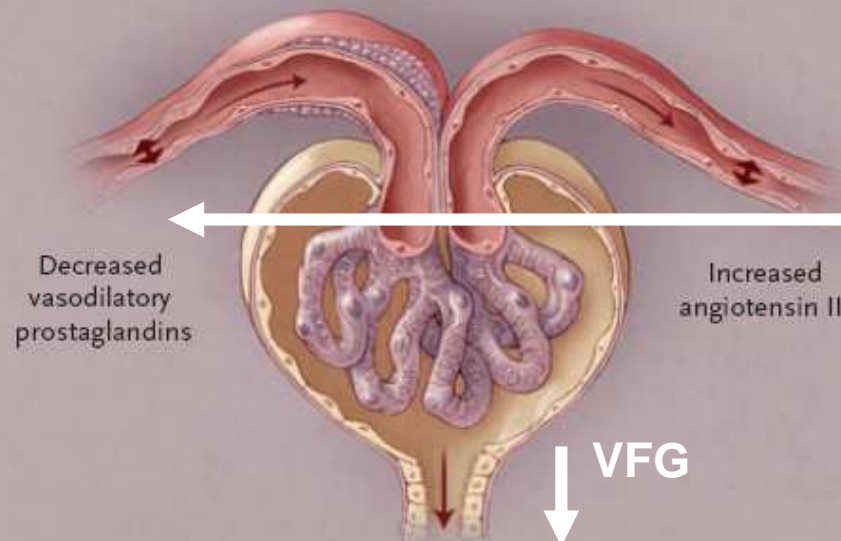
*Stenosi arterie renali
*Pazienti disidratati (terapia diuretica , vomito , diarrea)
*Grave Scompenso Cardiaco
*Pazienti con insufficienza renale quando depleti di volume (terapia diuretica ad alte dosi,diarrea,vomito)
*Anziani
*Contemporanea assunzione di FANS

IRA DA BLOCCANTI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

DUE SCENARI DIVERSI

1) Quando si inizia la terapia : in pazienti “ a rischio “ è opportuno controllare Creat. dopo 5-7 gg. Un aumento > 30% dovrebbe consigliare sospensione del farmaco.

2) In pazienti già in terapia : il rischio di sviluppare IRA si ha quando hanno episodi di ipotensione o ipovolemia da qualunque causa, quando assumono contemporaneamente FANS, dopo interventi chirurgici.

Malattia renale cronica
Deplezione volume
Scompenso cardiaco
Cirrosi
B Decreased perfusion pressure
Increased vasodilatory prostaglandins
Increased angiotensin II
Normal GFR maintained
C Decreased perfusion pressure in the presence of NSAIDs
Decreased vasodilatory prostaglandins
Increased angiotensin II
VFG
Somministrazione di FANS

IRA EMODINAMICA DA FANS
FATTORI DI RISCHIO

- Nefropatie croniche
- Età avanzata
- Condizioni di ipoperfusione renale (deplezione sodica , ipovolemia , ipotensione, cirrosi , scompenso cardiaco)

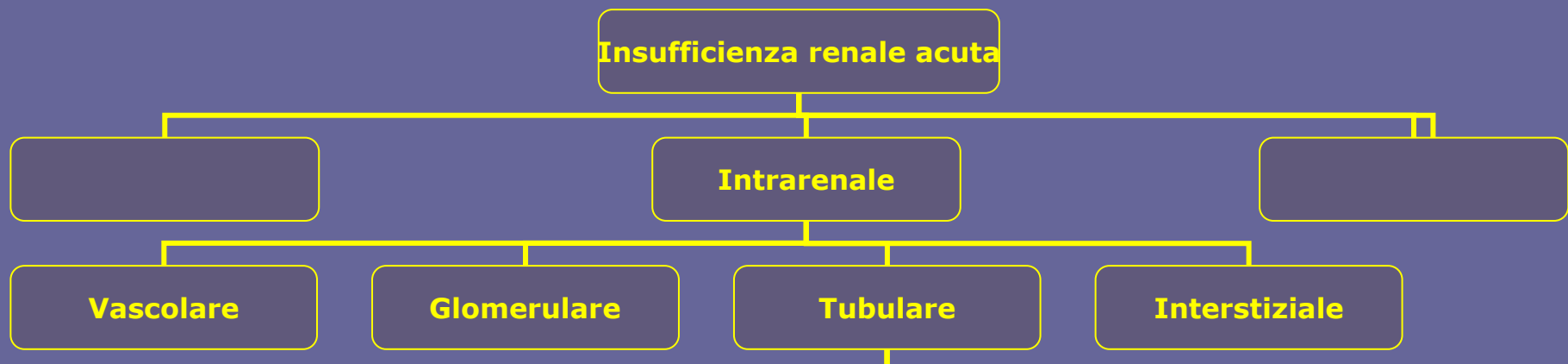
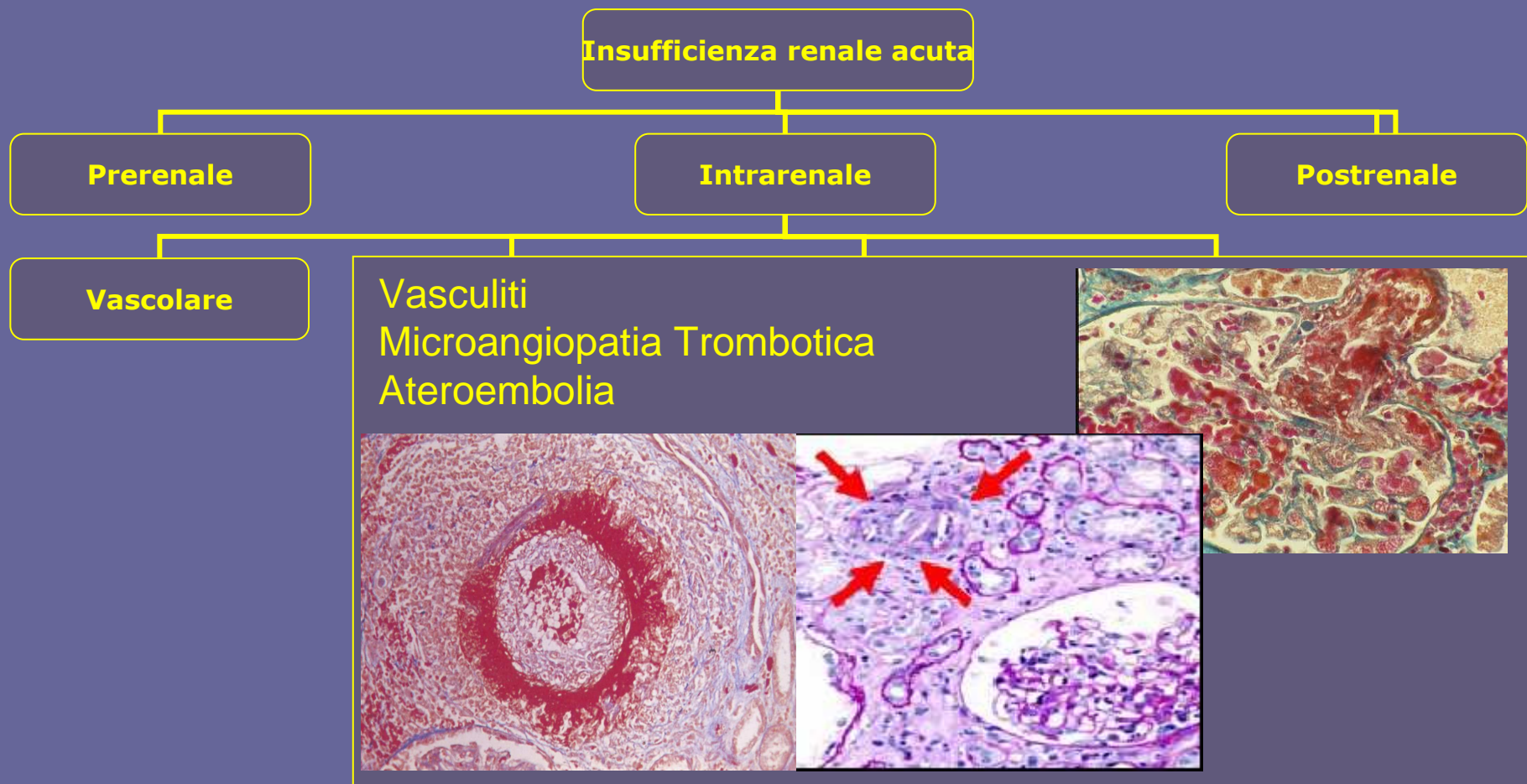
Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis

Schneider V. et al Am J Epidemiol 2006

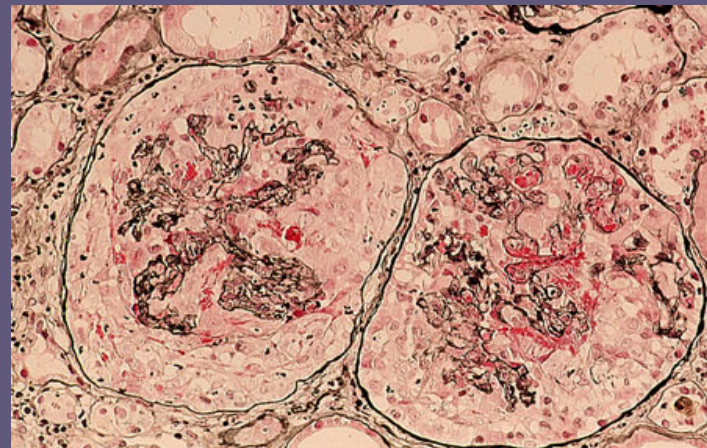
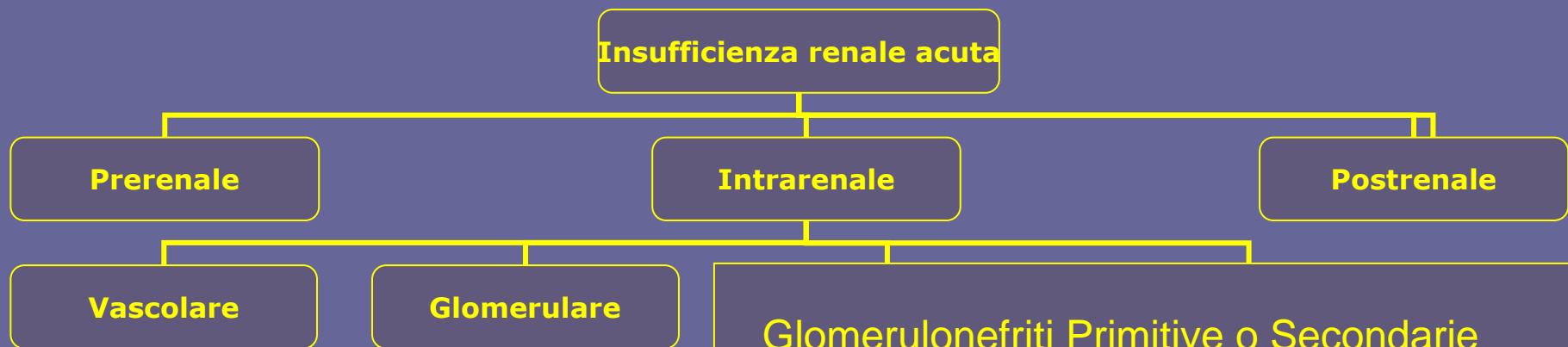
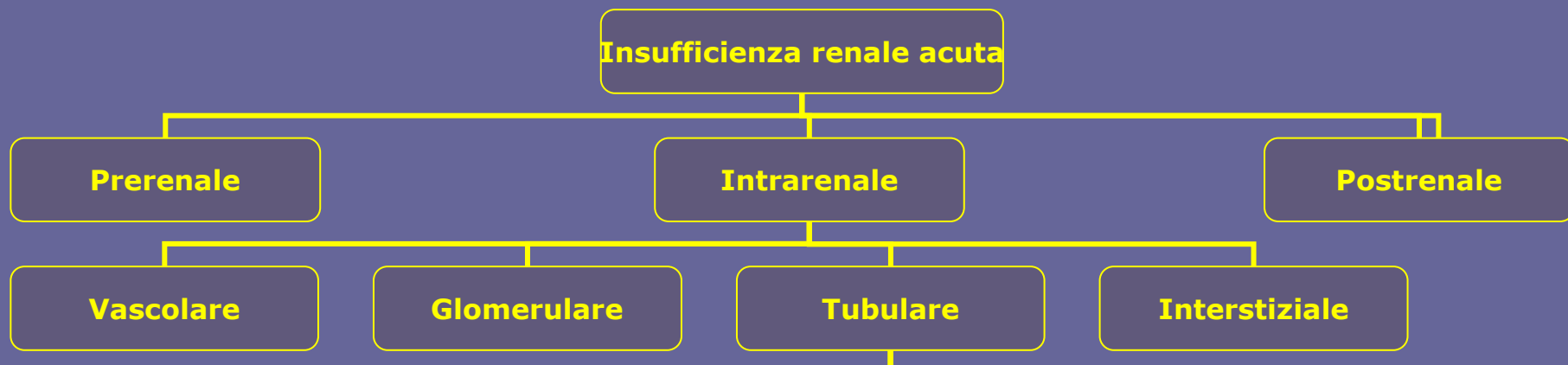
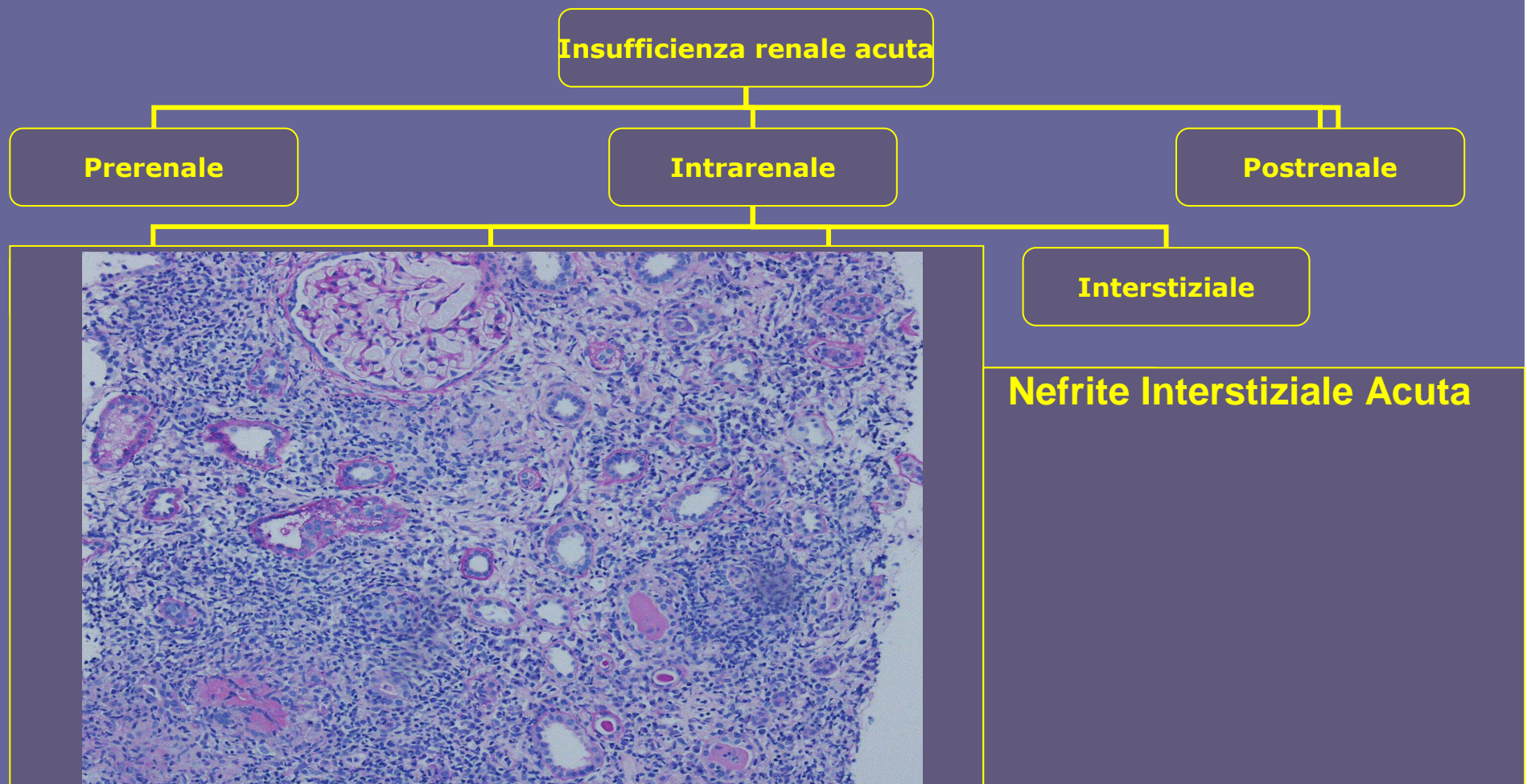
-121,722 new NSAID users older than age 65 years from the administrative health care databases of Quebec, Canada, in 1999–2002.

-**Data for 4,228 cases and 84,540 controls were analyzed**

-**The risk of acute renal failure for all NSAIDs combined was highest within 30 days of treatment initiation (adjusted rate ratio = 2.05 , 95% (CI): 1.61, 2.60)**

FISIOPATOLOGIA

FISIOPATOLOGIA

FISIOPATOLOGIA
Insufficienza renale acuta
Prerenale
Intrarenale
Postrenale
Vascolare
Glomerulare
Glomerulonefriti Primitive o Secondarie

FISIOPATOLOGIA

FISIOPATOLOGIA
Insufficienza renale acuta
Prerenale
Intrarenale
Postrenale
Interstiziale
Nefrite Interstiziale Acuta

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

Patologia infiammatoria acuta dell'interstizio renale di varia eziologia
Glomeruli e vasi sono risparmiati

*Eziologia :	-Da Farmaci	:	71%
	-Infezioni	:	15
	-Idiopatica	:	8
	-TINU	:	5
	-Sarcoidosi	:	1

Baker R.J. et al; The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis
N.D.T. 2004

Table 2. Drugs commonly associated with acute interstitial nephritis

NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors
Penicillins and cephalosporins
Rifampin
Sulfonamides, including trimethoprim-sulfamethoxazole, furosemide, bumetanide, thiazide-type diuretics
Ciprofloxacin
Cimetidine
Allopurinol
Omeprazole and lansoprazole
Indinavir
5-aminosalicylates

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

patogenesi

-Reazione immunologica verso un Ag che è più frequentemente un farmaco

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA
patogenesi

-Reazione immunologica verso un Ag che è più frequentemente un farmaco

Evidenze : si verifica solo in una piccola percentuale di individui
non è dose dipendente
talvolta associata a manifestazioni di ipersensibilità
si ripresenta dopo ri-esposizione allo stesso farmaco

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA
patogenesi

-Reazione immunologica verso un Ag che è più frequentemente un farmaco

Evidenze : si verifica solo in una piccola percentuale di individui
non è dose dipendente
talvolta associata a manifestazioni di ipersensibilità
si ripresenta dopo ri-esposizione allo stesso farmaco

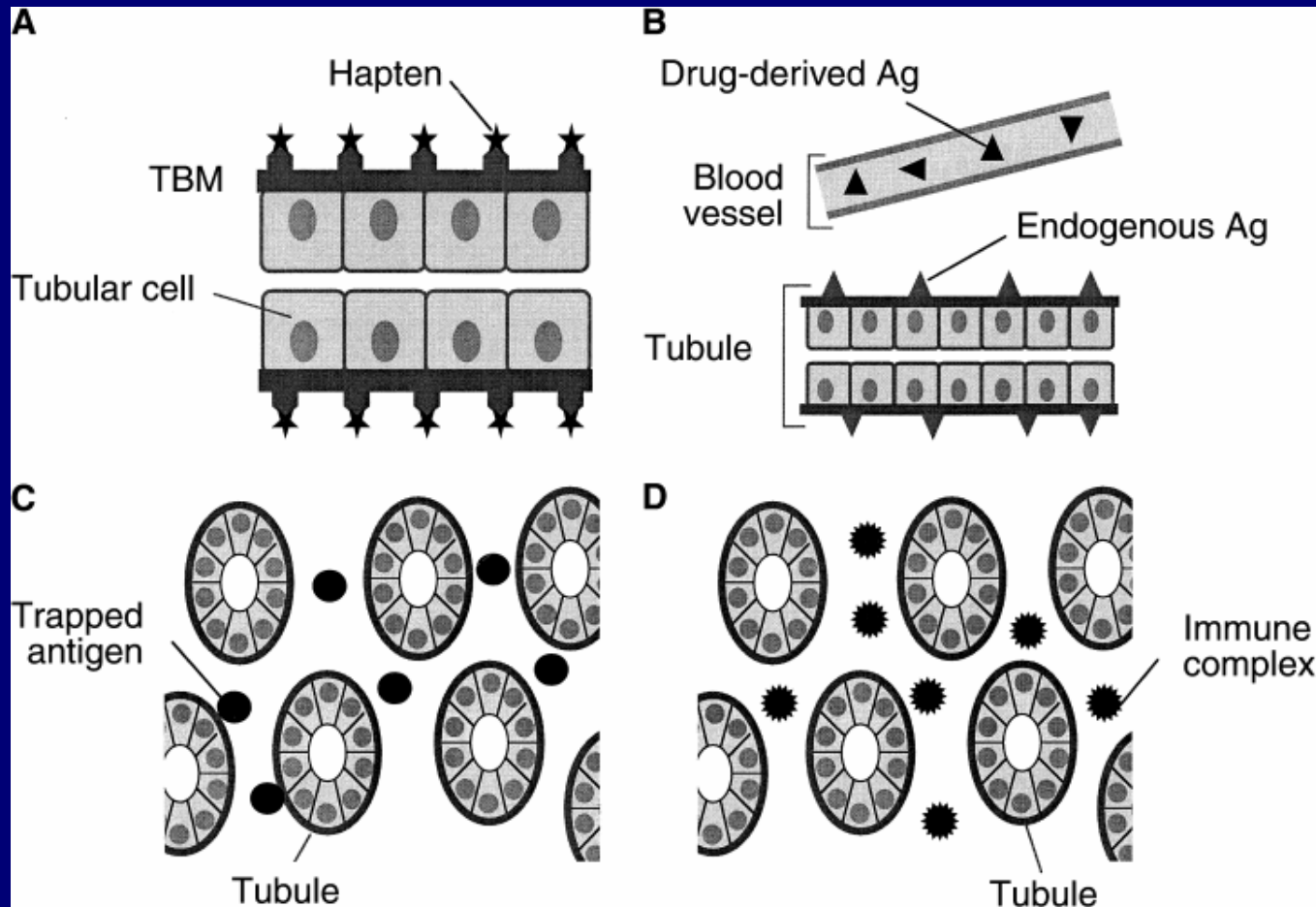
-Meccanismi immunologici :
immunità cellulo-mediata ;
immunità anticorpo-mediata

Figure 57.1 Immune mechanisms that can be involved in acute interstitial nephritis. Both cell-mediated and antibody-mediated mechanisms occur. The cell-mediated mechanism is primarily associated with macrophages and T cells; the antibody-mediated mechanism is frequently associated with neutrophil or eosinophil infiltration, as well as local complement activation. MHC, major histocompatibility complex. (Data from references.)

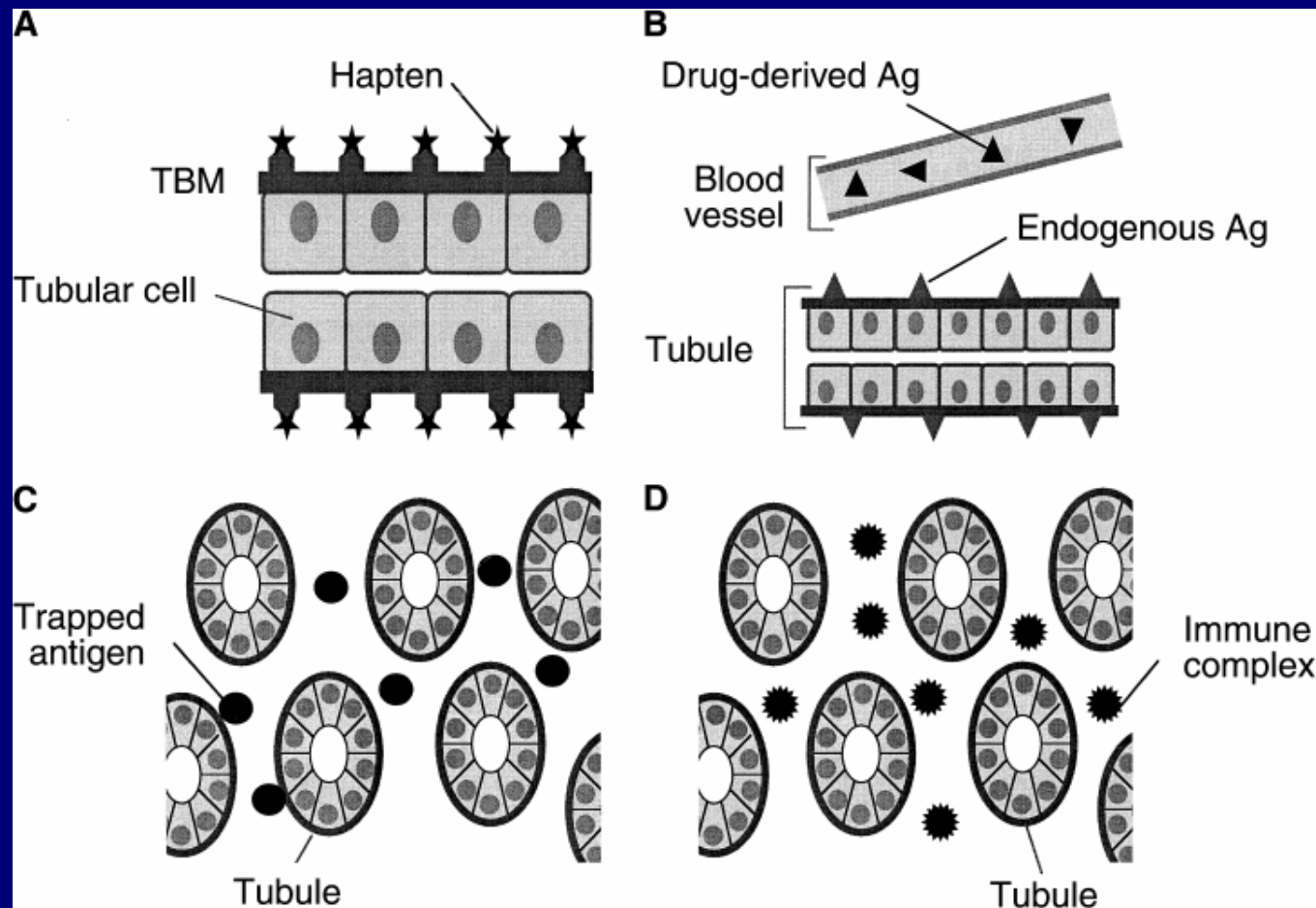
Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis

(*A*) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

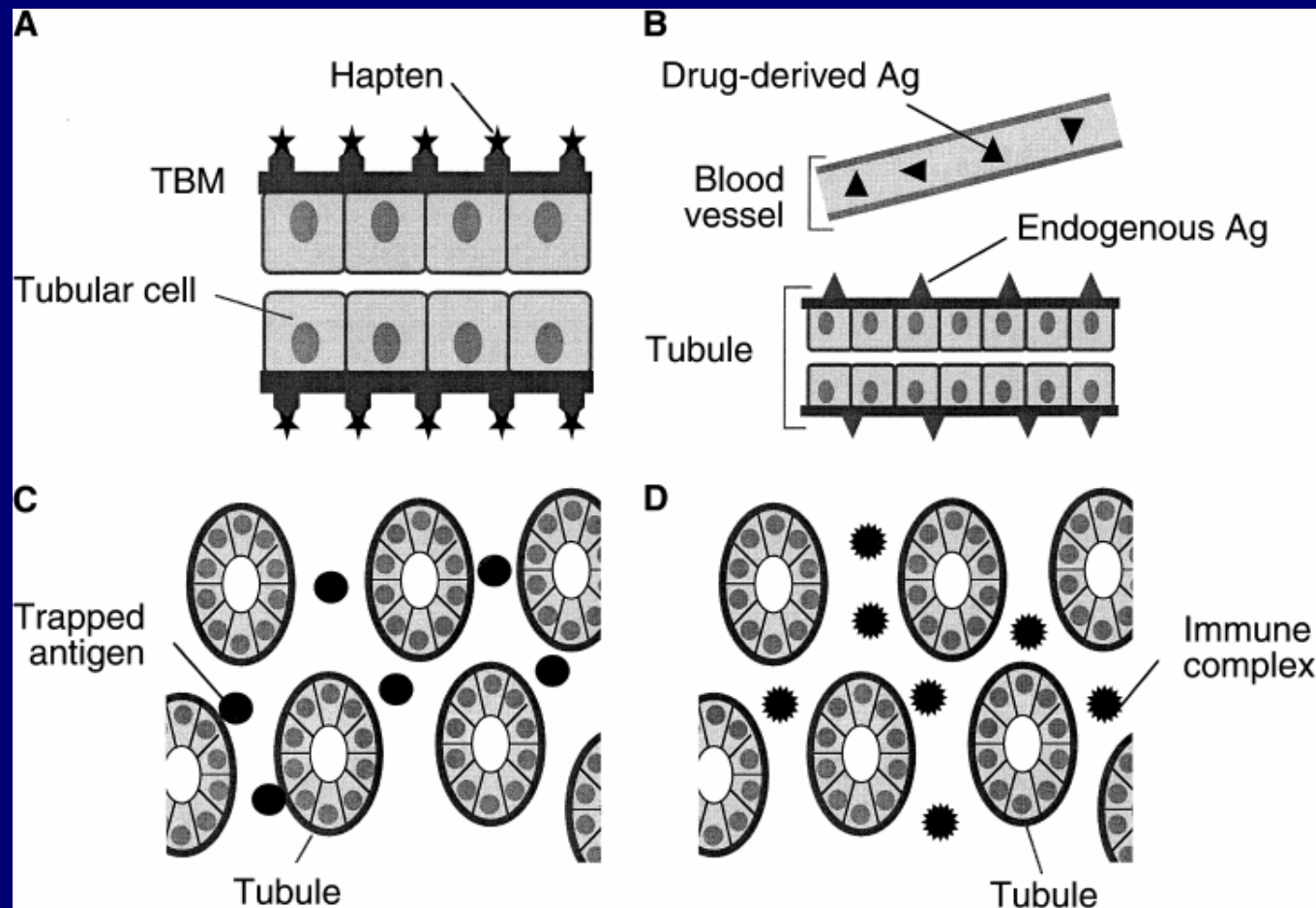
Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis

(*A*) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.

(*B*) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen.

Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis

(*A*) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.

(*B*) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen.

(*C*) The drug can bind to the TBM or deposit within the interstitium and act as a planted ("trapped") antigen.

Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis

(*A*) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.

(*B*) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen.

(*C*) The drug can bind to the TBM or deposit within the interstitium and act as a planted ("trapped") antigen.

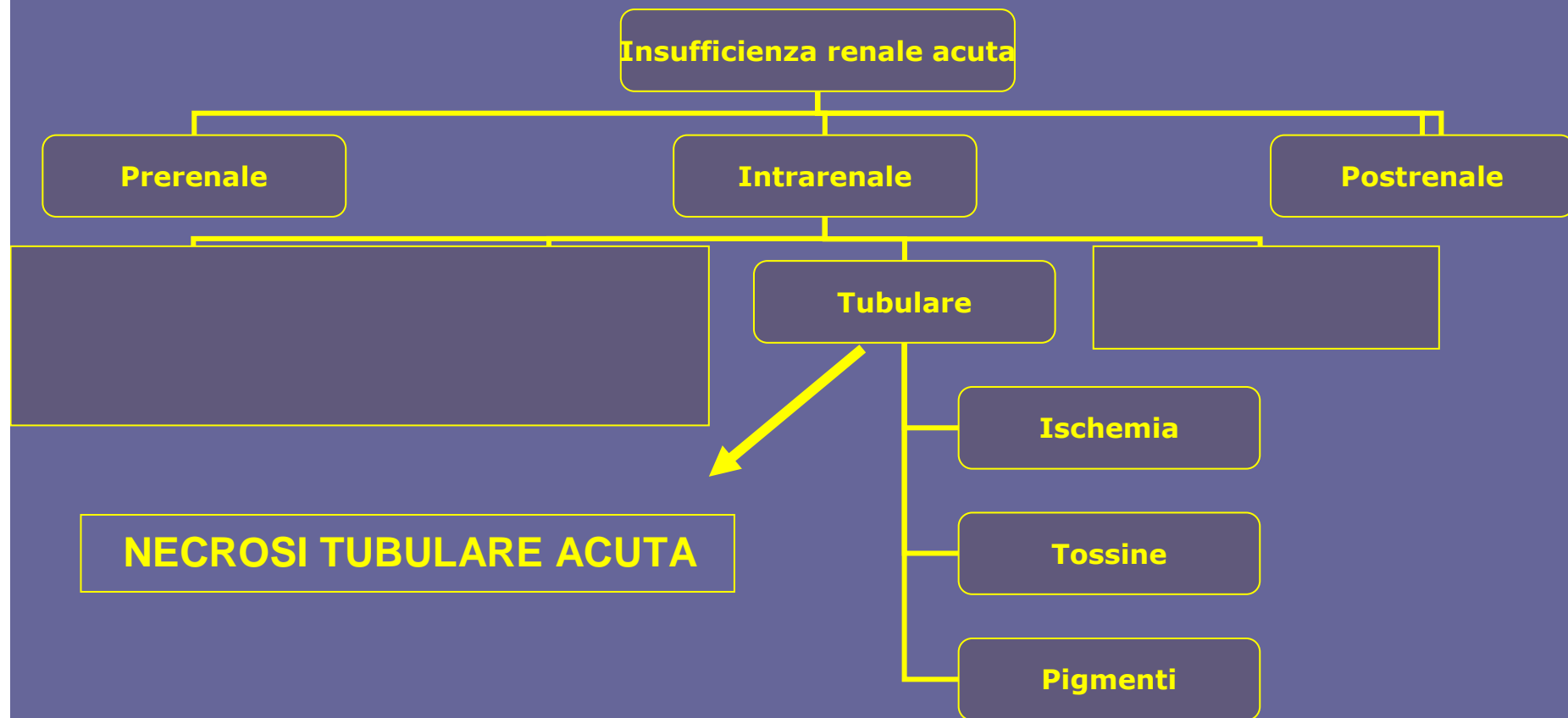
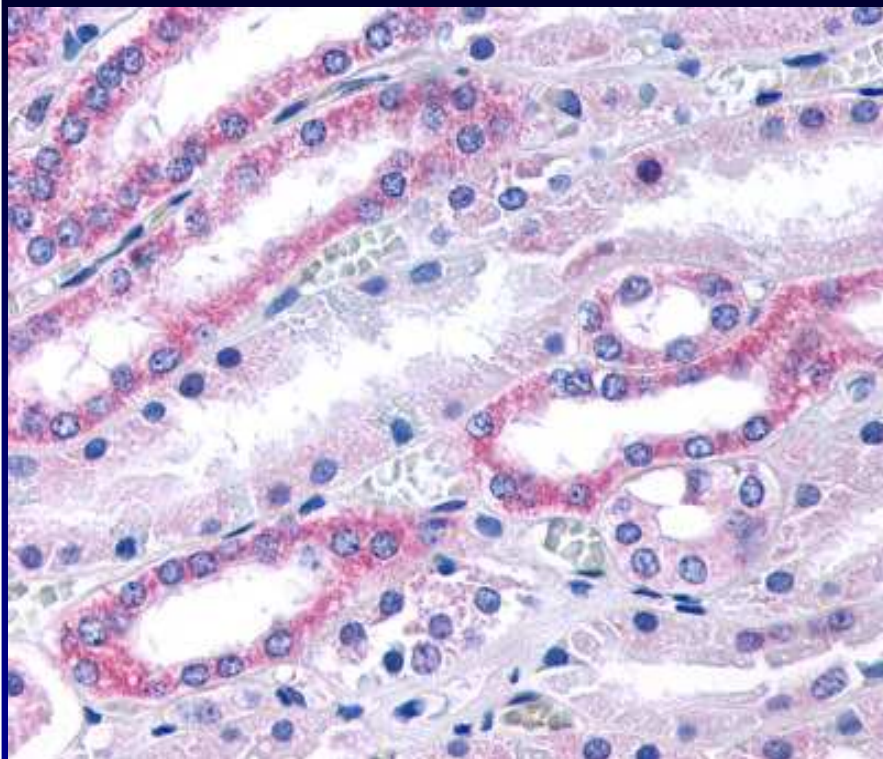
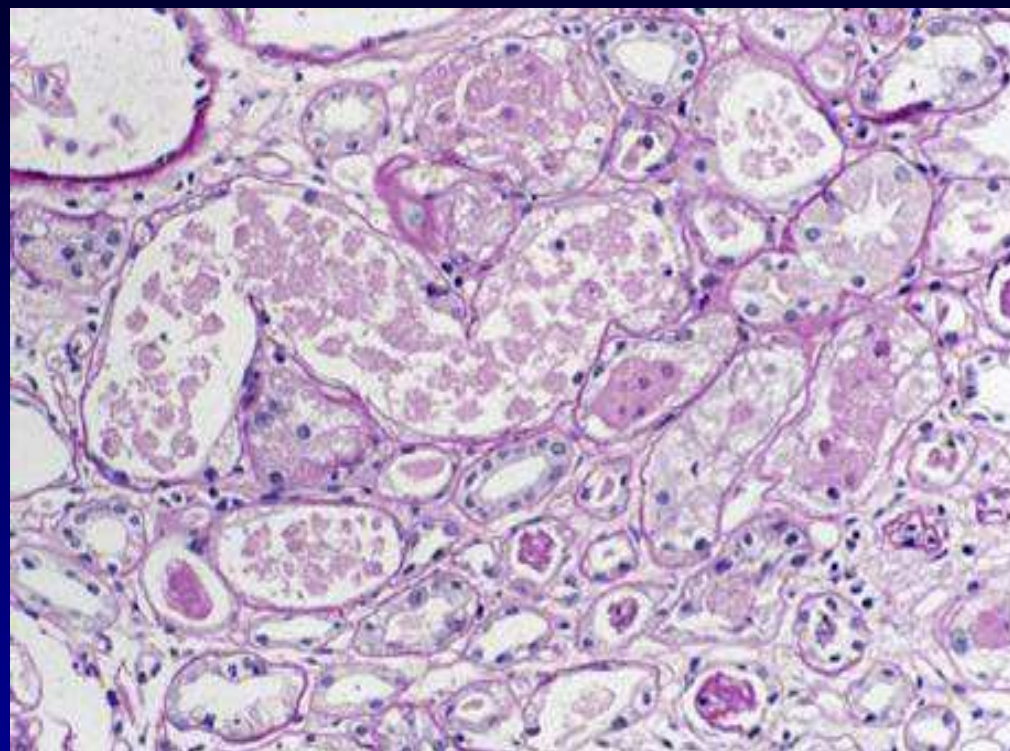
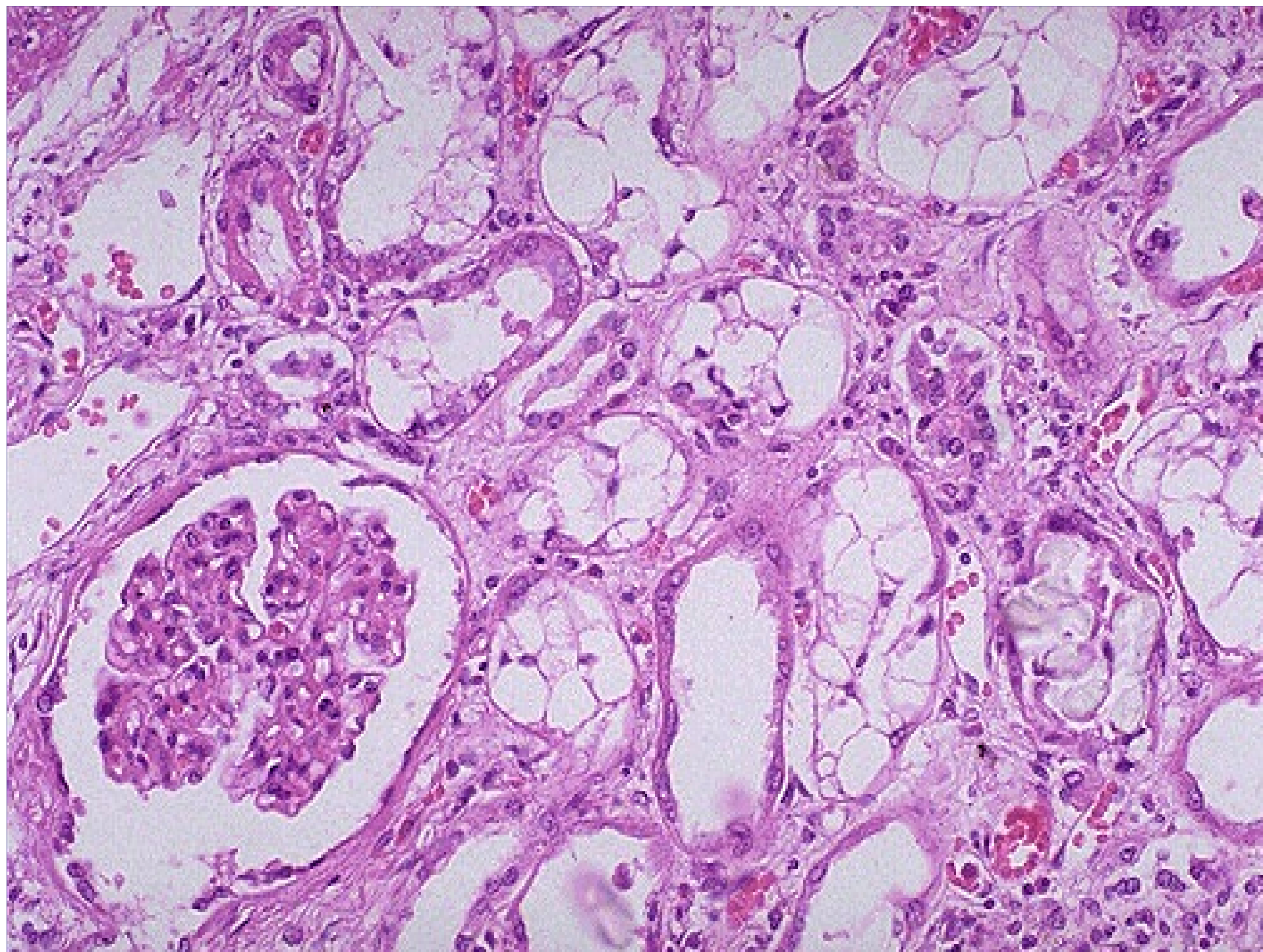
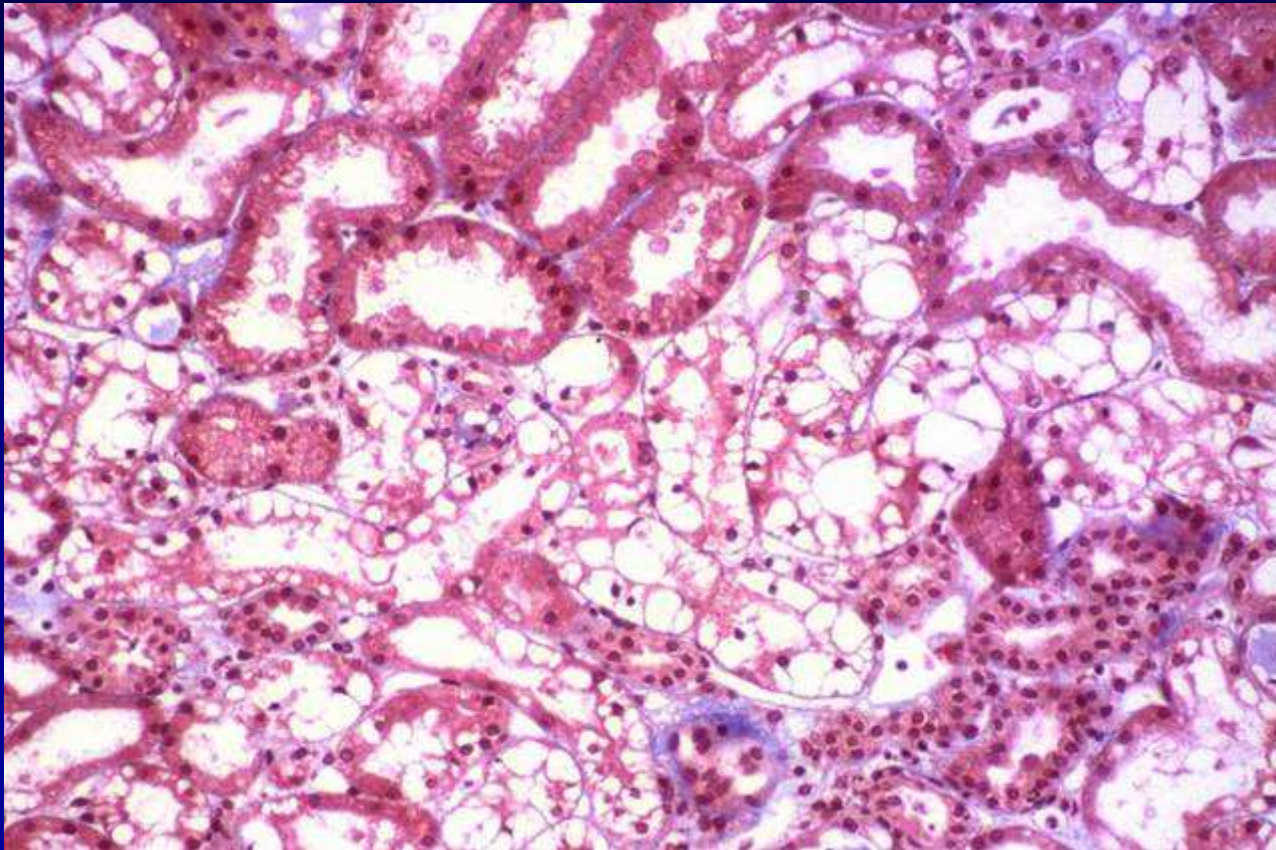
(*D*) The drug can elicit the production of antibodies and become deposited in the interstitium as circulating immune complexes.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA NIA

-INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (40-50% OLIGOANURICA)

-TALVOLTA EMATURIA MACROSCOPICA

-TALVOLTA SINTOMI EXTRARENALI (rash – febbre – artralgie)

FISIOPATOLOGIA

Normale

Necrosi Tubulare Acuta

Acute Tubular Necrosis

Necrosi tubulare acuta

- E' la più frequente forma di IRA "intrarenale "(85%)

- Danno tubulare
  - Ischemico (50%)
  - Nefrotossico (35 %)
  - Multifattoriale.

Prerenal → Prolonged hypoperfusion → ATN

A - Necrosi Tubulare Acuta Ischemica

Etiologia

Le stesse cause dell'insufficienza renale acuta pre-renale, quando non vengono corrette

- ⬇ **Pressione Arteriosa** → **- Infarto, Aritmie**
  - Shock
  - Traumi
  - Sepsi
- ⬇ **Volume circolante** → **- Emorragie**
  - Ustioni
  - Disidratazione
  - Sequestro in 3° spazio

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Intact tubular epithelium
α
β
Toxic injury
Loss of polarity, tight junction integrity, cell–substrate adhesion, simplification of brush border
Cell death
Necrosis
Apoptosis
Sloughing of viable and nonviable cells with intraluminal cell-cell adhesion
Cast formation and tubuler obstruction
Cytoskeleton
Extracellular matrix
Na+/K+=ATPase
β1 Integrin
RGD peptide

TUBULONECROSI:PATOGENESI
ISCHEMIA/NEFROTOSSINE
DANNO ENDOTELIALE
ATTIVAZIONE VASOCOSTRITTORI AUMENTO ADESIONE LEUCOCITI
OSTRUZIONE CAPILLARE PERSISTENZA ISCHEMIA RIDUZIONE FLUSSO MIDOLLARE
INFIAMMAZIONE
DANNO TUBULARE ROTTURA CITOSCHELETRO
PERDITA POLARITA' DELLA CELLULA
APOPTOSI E NECROSI
DESQUAMAZIONE CELLULARE
OSTRUZIONE TUBULARE RETRODIFFUSIONE

Oxygen depletion
ATP depletion
Metabolic changes
Proximal convoluted tubule
Distal convoluted tubule
Tubular injury
Cast obstructing lumen
Endothelial injury
Proinflammatory and chemotactic cytokines
Leukocyte infiltration
Increased intralumenal sodium
Polymerizing of Tamm–Horsfall protein
Peritubular capillaries
Collecting duct
Release of cytokines, enzymes, and reactive oxygen species
Increase in adhesion molecules
Denuded tubular walls
Cytoskeletal disruption
Thick ascending limb
Backleak of fluid
Loss of microvilli
Necrotic cell
Decreased renal function
Increased vasoconstrictors
Mislocation of integrins
Decreased vasodilators
Apoptotic cell
Mislocation of Na^+/K^+–ATPase
Congestion
Hypoperfusion

NECROSI TUBULARE ACUTA DA TOSSICI

FARMACI

ALTRI TOSSICI

Necrosi Tubulare Acuta da Farmaci

- **Aminoglicosidi**
- **Amfotericina B**
- **Vancomicina**
- **Cefalosporine**
- **Cisplatino**
- **Metotrexate**
- **Bifosfonati (zoledronato)**
- **Immunoglobuline e.v.**
- **Antivirali**

Necrosi Tubulare Acuta da Farmaci

- **Danno tossico diretto su cellule tubulari**
- **Dipende da : -dosaggio elevato del farmaco (in assoluto o relativo)**
  -trattamento prolungato
  -presenza di fattori concomitanti

FATTORI DI RISCHIO PER LA NEFROTOSSICITA’ DEGLI AMINOGLICOSIDI

LEGATI AL PAZIENTE

Anziani

Nefropatie croniche

Ipotensione,Disidratazione

Ipovolemia

Sepsi

Scompenso cardiaco

Concomitante uso di altre nefrotossine (cefalosporine,Fans,Vancomicina, MDC,Cisplatino,Ciclosporina, Amfotericina)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

FATTORI DI RISCHIO PER LA NEFROTOSSICITA' DEGLI AMINOGLICOSIDI

LEGATI AL PAZIENTE

Anziani

Nefropatie croniche

Ipotensione,Disidratazione

Ipovolemia

Sepsi

Scompenso cardiaco

Concomitante uso di altre nefrotossine (cefalosporine,Fans,Vancomicina, MDC,Cisplatino,Ciclosporina, Amfotericina)

LEGATI ALLA TERAPIA

Tipo di farmaco : Gentamicina > Tobramicina > Netilmicina > Amikacina

Dosaggio più elevato in assoluto o relativo

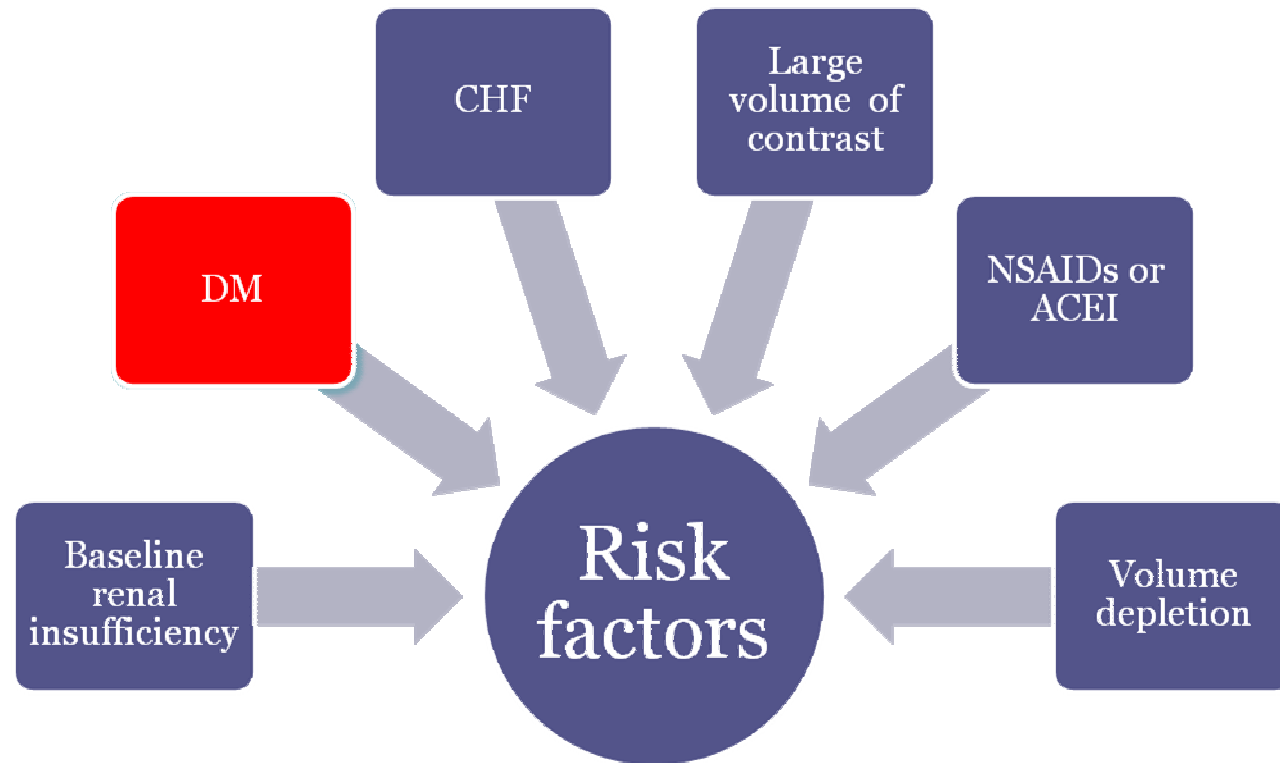
Modalità somministrazione : frazionata > unica somministrazione

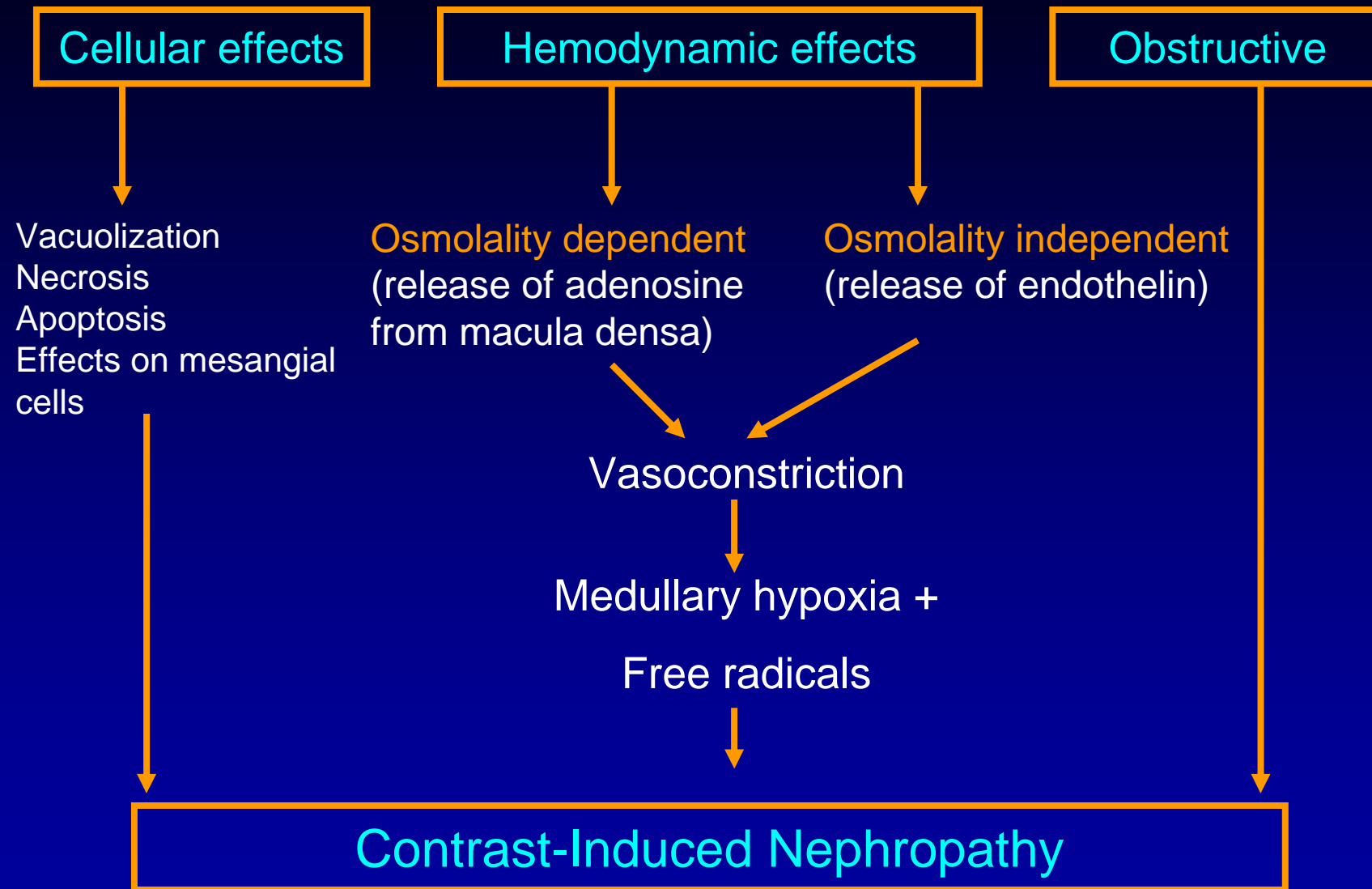
Durata terapia : > 8-10 giorni

Necrosi Tubulare Acuta Tossica

ALTRI TOSSICI

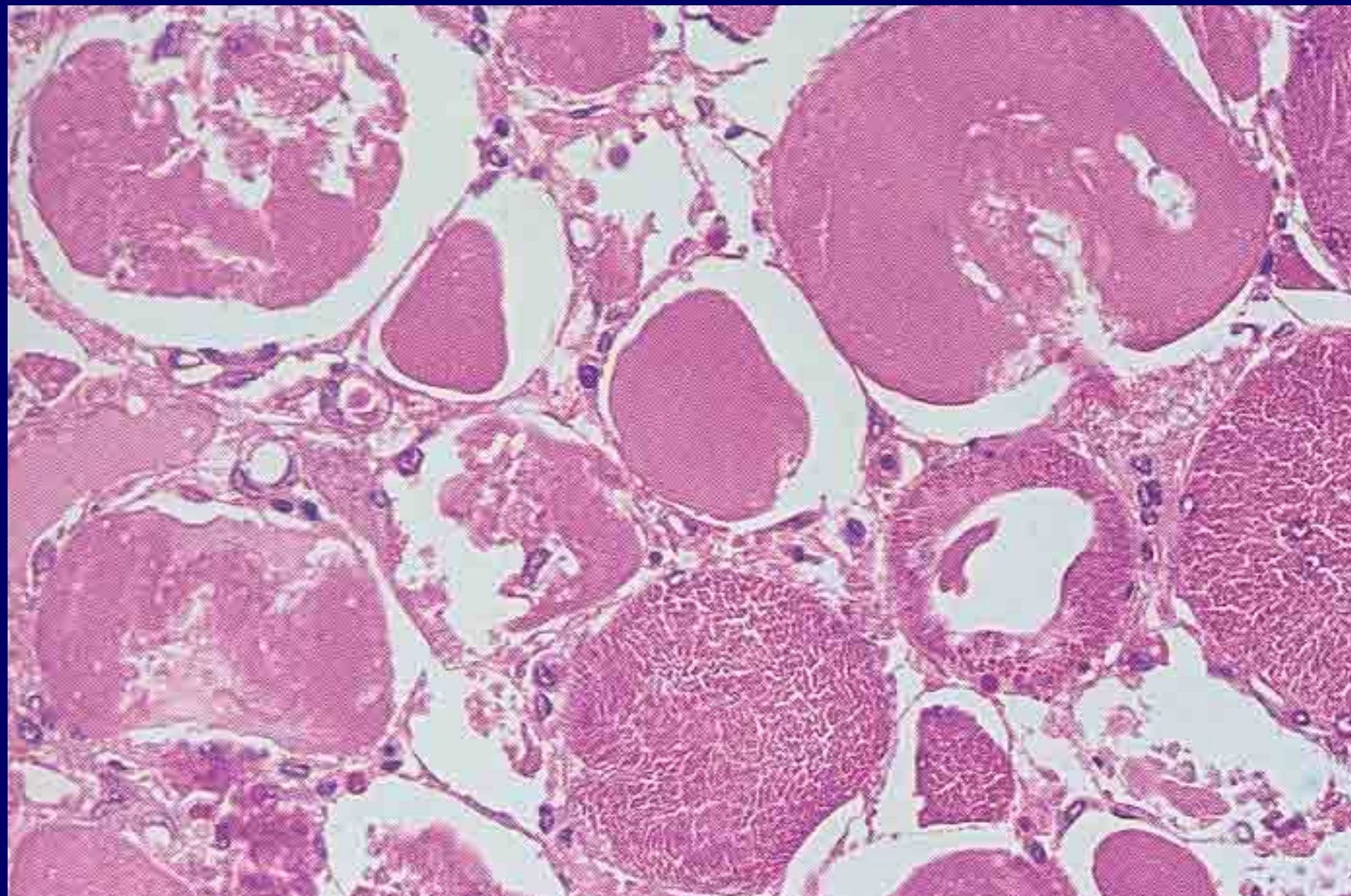
- Mezzi di contrasto radiologici
- Solventi organici (glicole etil., tetracl di carbonio)
- Veleni (insetticidi, diserbanti, funghi)
- Metalli pesanti (mercurio, arsenico, bismuto, uranio, cadmio)
- Altri (eroina, amfetamine,etc)

FATTORI DI RISCHIO PER IL DANNO DA MEZZI DI CONTRASTO

ARF:increase in serum creat of>50 % above baseline or >1 mg/dl if baseline>2 mg/dl

- Normal baseline creat → negilgible risk
- Mild to moderate CKD → 5-10 % risk
- Mild to moderate CKD + DM → 10- 40 %
- Advanced renal insufficiency → >50 % risk

Contrast Media
Cellular effects
Hemodynamic effects
Obstructive
Vacuolization
Necrosis
Apoptosis
Effects on mesangial cells
Osmolality dependent
(release of adenosine from macula densa)
Osmolality independent
(release of endothelin)
Vasoconstriction
Medullary hypoxia +
Free radicals
Contrast-Induced Nephropathy
Modified from Idee JM et al. Invest Radiol 2004; 39:155-70

Necrosi Tubulare Acuta da pigmenti

- Mioglobinuria: rabdomiolisi.

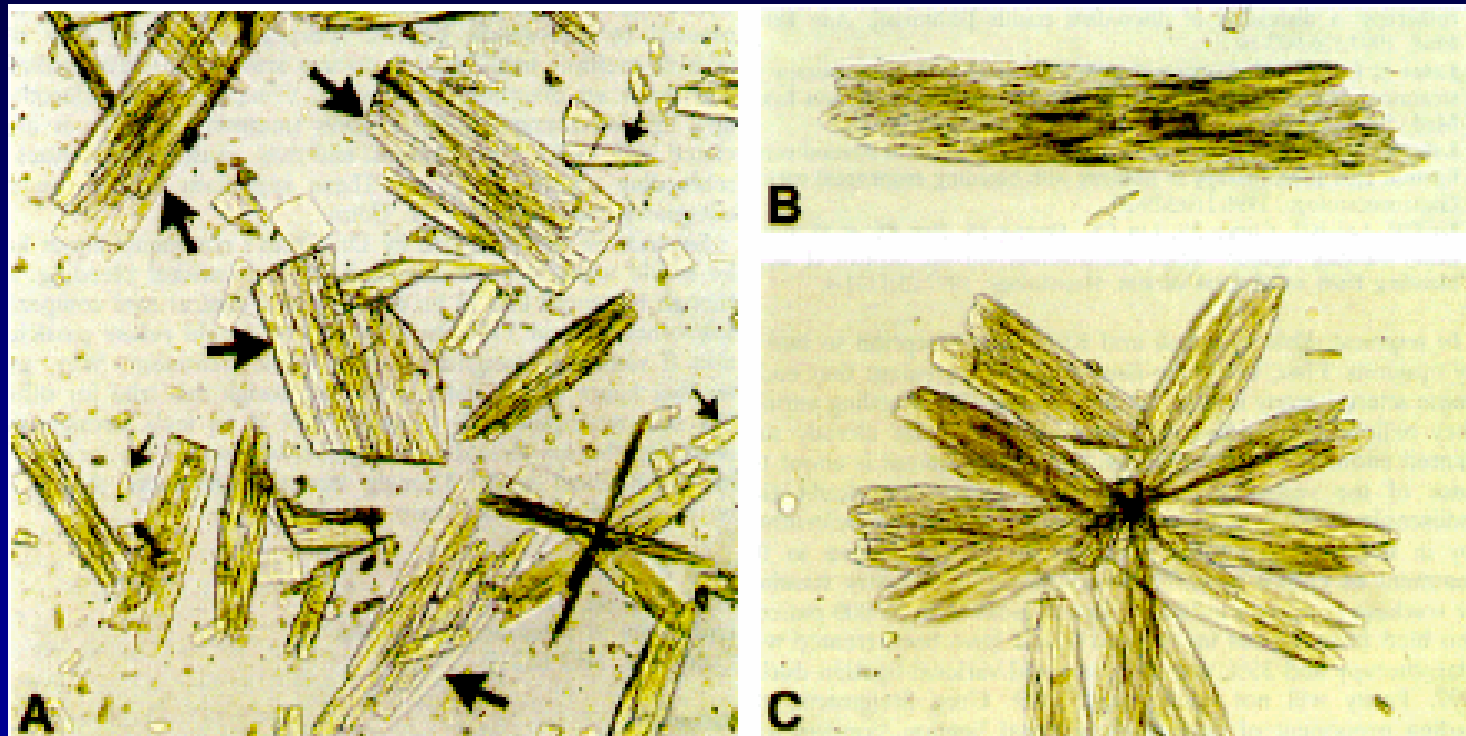
- Emoglobinuria: emolisi intravascolare

Necrosi tubulare acuta da mioglobina

The majority of cases of rhabdomyolysis are nontraumatic

- Alcohol abuse
- Massive muscle compression from immobilization in drug induced coma
- Drug-induced
- Seizures
- Occlusive peripheral vascular disease
- Combination therapy with itraconazole, simvastatin, and cyclosporine
- Conversion from one fibric acid to another, or from one statin-fibrate combination to another
- Detergent ingestion

Insufficienza renale acuta da precipitazione di cristalli

- Aciclovir
- Ganciclovir
- Foscarnet
- Indinavir
- Sulfamidici
- Metotrexate
- Ciprofloxacina
- Triamterene
- Orlistat

Insufficienza Renale Acuta da Farmaci

Indinavir sulfate urinary crystals Light microscopic photographs of a fresh unstained preparation of urinary sediment

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Fisiopatologia della IRA

- Meccanismi della riduzione della funzione renale
  - Vasocostrizione
  - Ostruzione tubulare da detriti cellulari
  - Retrodiffusione del filtrato glomerulare attraverso la membrana basale denudata

Oxygen depletion
ATP depletion
Metabolic changes
Proximal convoluted tubule
Distal convoluted tubule
Tubular injury
Cast obstructing lumen
Endothelial injury
Proinflammatory and chemotactic cytokines
Leukocyte infiltration
Increased intralumenal sodium
Polymerizing of Tamm–Horsfall protein
Peritubular capillaries
Collecting duct
Release of cytokines, enzymes, and reactive oxygen species
Increase in adhesion molecules
Denuded tubular walls
Cytoskeletal disruption
Backleak of fluid
Loss of microvilli
Necrotic cell
Thick ascending limb
Decreased renal function
Increased vasoconstrictors
Decreased vasodilators
Mislocation of integrins
Apoptotic cell
Mislocation of Na+/K+–ATPase
Congestion
Hypoperfusion

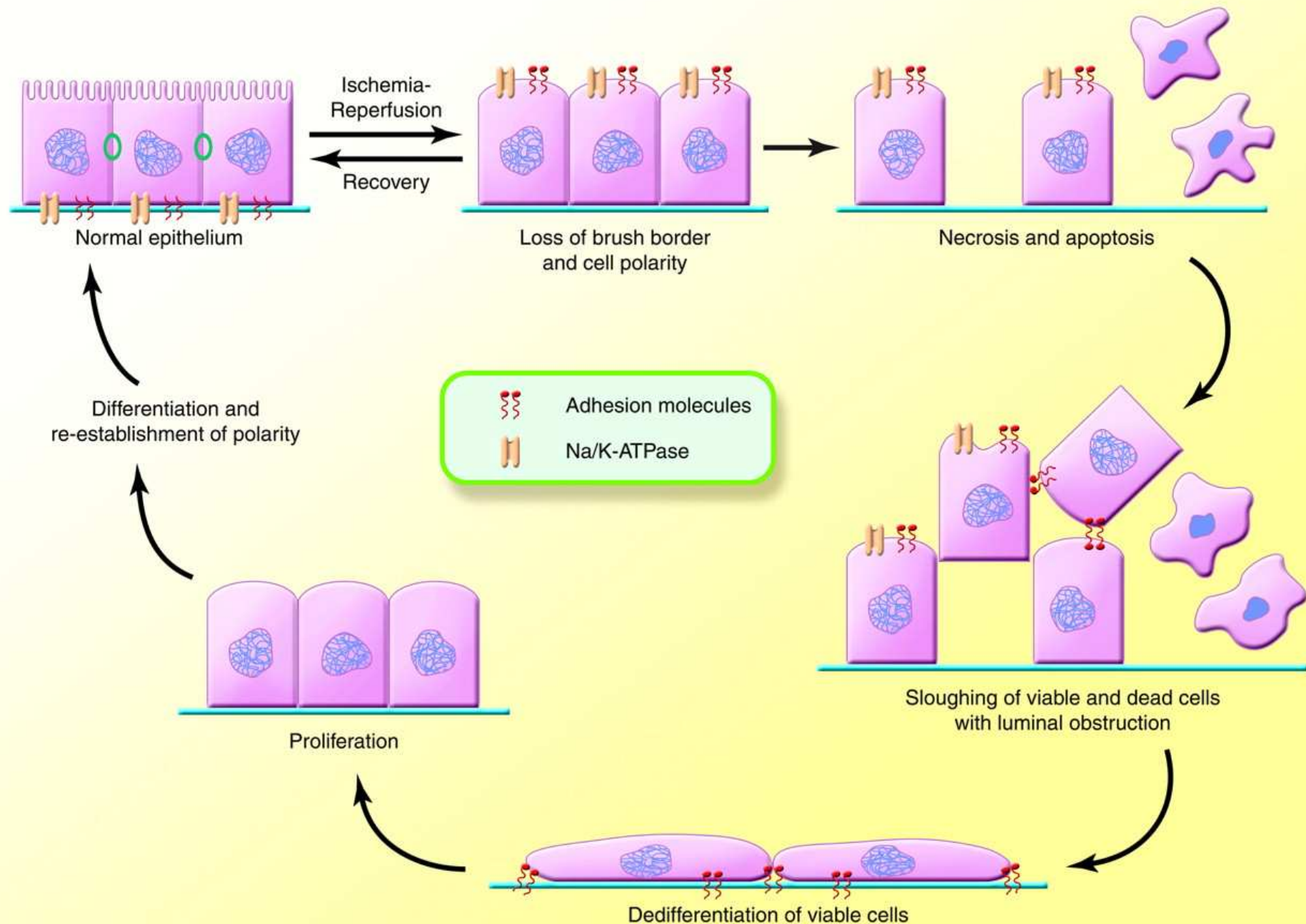
Ischemic or toxic insult
Hemodynamic changes
Tubular injury and dysfunction
Afferent arteriolar vasoconstriction
Mesangial contraction
Reduced tubular reabsorption of NaCl
Backleak of glomerular filtrate
Tubular obstruction
Reduced GPF and P
Reduced glomerular filtration surface area available for filtration and a fall in K_f
Increased delivery of NaCl to distal nephron (macula densa) and activation of TG feedback
Backleak of urea, creatinine, and reduction in "effective GFR"
Compromises patency of renal tubules and prevents the recovery of renal function

Insufficienza Renale Acuta
Indici diagnostici differenziali
Funzionale
Organica
P.S.
> 1013
< 1013
U Osm (mOsm/Kg H2O)
> 500
< 350
U Na
< 20
> 40
FE Na (%)
< 1
> 3

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Recovery from Ischemic Injury

- In contrast to the heart and brain, where ischemic injury results in permanent cell loss, the kidney is able to completely restore its structure and function after acute ischemic or toxic injury.
- The recovery from tubular necrosis involves the **dedifferentiation and proliferation** of remaining viable tubular epithelial cells followed by reestablishment of cellular polarity, normal histologic appearance, and physiologic function.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NECROSI TUBULARE ACUTA

DECORSO CLINICO

- FASE OLIGURICA
- FASE DI RIPRESA DELLA DIURESI
- FASE POLIURICA
- FASE DI CONVALESCENZA

NECROSI TUBULARE ACUTA

1. FASE OLIGURICA

- OLIGURIA
- RITENZIONE CATABOLITI AZOTATI
- RITENZIONE IDROSALINA
- K^+ ↑↑ pH ↓↓
- QUADRO CLINICO
  - Infezioni
  - Complicanze cardiache
  - Complicanze neurologiche
  - Complicanze gastrointestinali
  - Alterazioni ematologiche

NECROSI TUBULARE ACUTA

2. FASE di RIPRESA della DIURESI

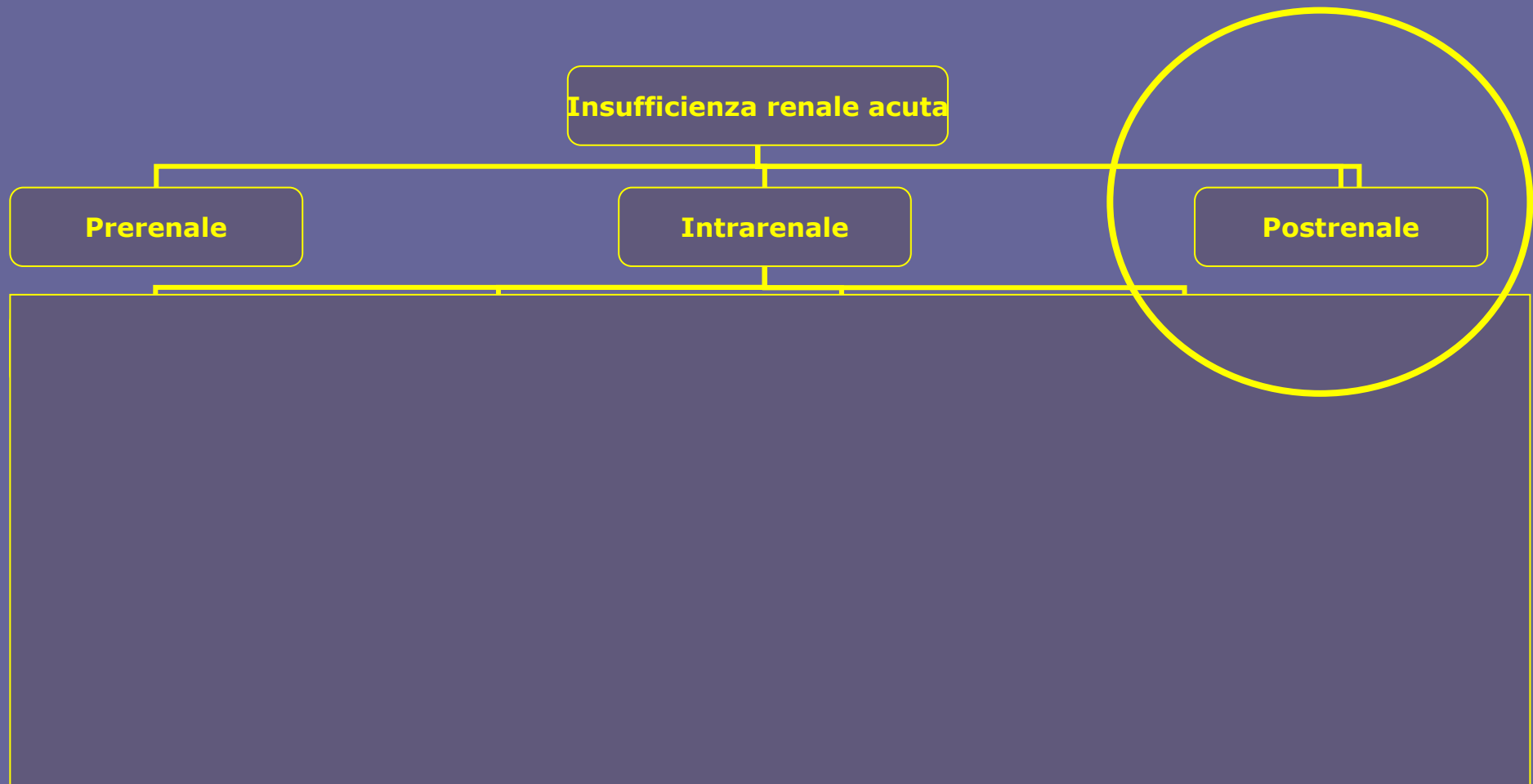
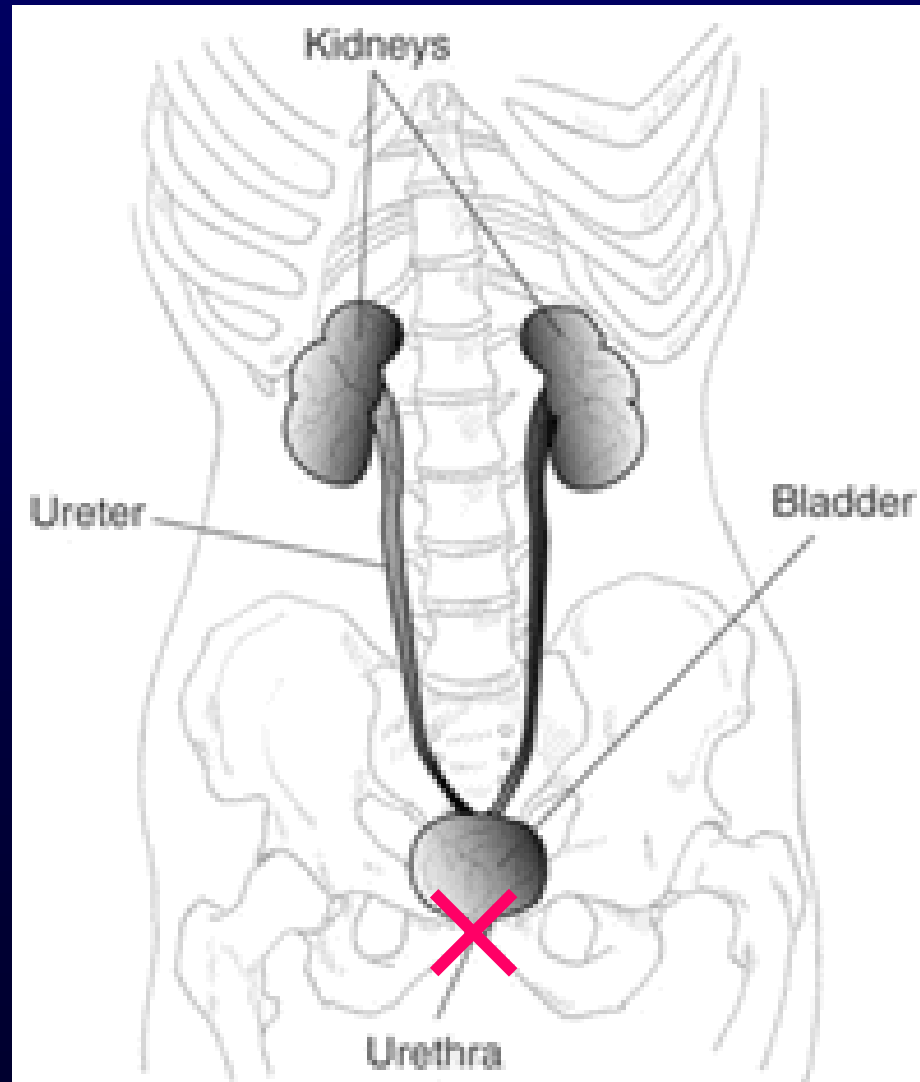
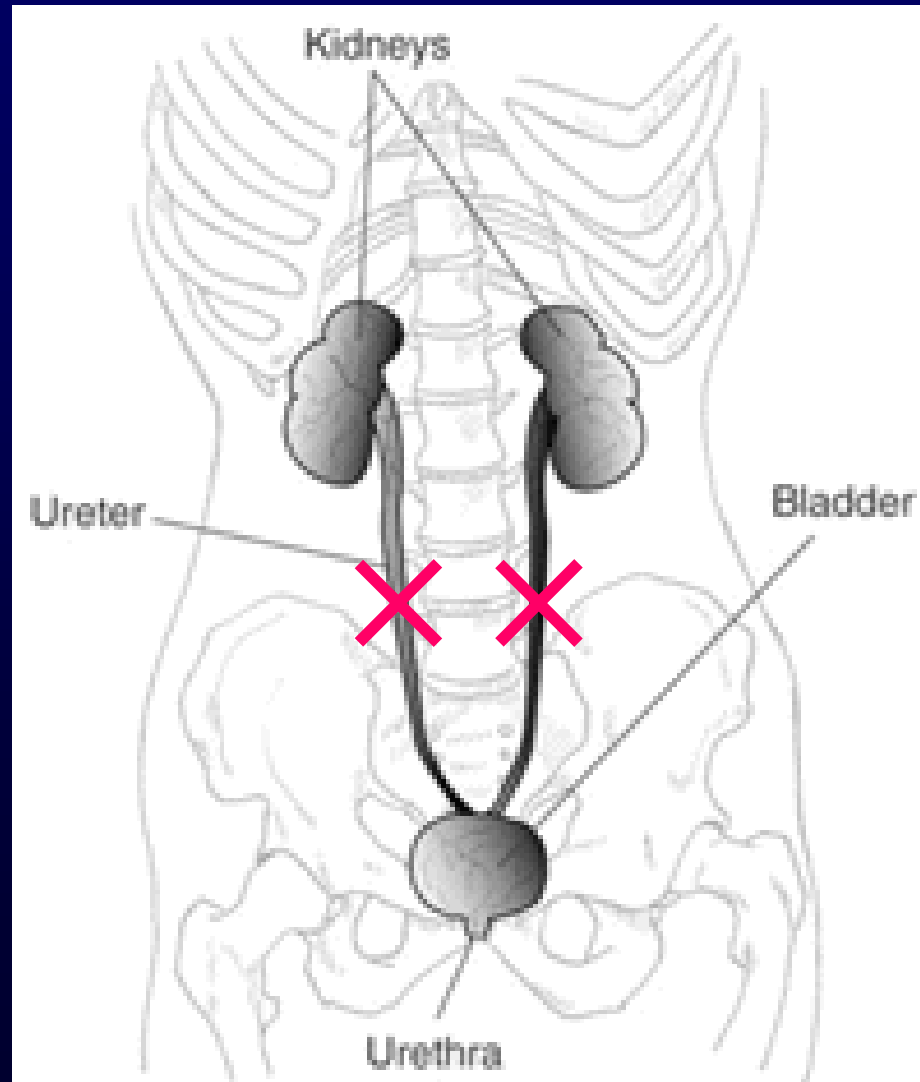
- AUMENTO DIURESI: 1-2 litri die in 4-5 gg
- OSMOLARITÀ ↓
- ESCREZIONE PRODOTTI AZOTATI ↓
- VFG ↓ ↓
- UREA E CREATININA ↑

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NECROSI TUBULARE ACUTA

3. FASE POLIURICA

- DOPO 4-6 gg. da RIPRESA DIURESI
- AUMENTO DIURESI ≥ 4-5 L/die
- VFG ⬆ UREA CREATININEMIA ⬇
- POLIURIA: - Diuresi osmotica (soluti accumulati)
  - Inadeguata funzione tubulare
- PERDITA ACQUA, ELETTROLITI
  - Ipotensione
  - Iponatriemia, Ipopotassiemia

FISIOPATOLOGIA

Postrenal Acute Renal Failure

Postrenal Acute Renal Failure

Etiologies of Postrenal Acute Renal Failure

- Upper tract obstruction
  - Intrinsic
    - nephrolithiasis
    - papillary necrosis
    - blood clot
    - transitional cell cancer
  - Extrinsic
    - retroperitoneal or pelvic malignancy
    - retroperitoneal fibrosis
    - endometriosis
    - abdominal aortic aneurysm
- Lower tract obstruction
  - benign prostatic hypertrophy
  - prostate cancer
  - transitional cell cancer
  - urethral stricture
  - bladder stones
  - blood clot
  - neurogenic bladder

NEFROPATIA OSTRUTTIVA

FISIOPATOLOGIA

1. AUMENTO PRESSIONE INTRATUBULARE

2. RIDUZIONE FLUSSO PLASMATICO RENALE (MEDIATO DA AUMENTO PRESSIONE INTERSTIZIALE)

3. ULTERIORE MARCATA RIDUZIONE FLUSSO PLASMATICO RENALE (30-50% NORMALE) MEDIATO DA INCREMENTO DI RENINA E TROMBOSSANO A2

RISOLUZIONE DELL'OSTRUZIONE

BASSO TRATTO URINARIO

CATETERE VESCICALE

ALTO TRATTO URINARIO

STENT URETERALE

NEFROSTOMIA PERCUTANEA

ESWL........

ATTENZIONE:

POLIURIA POST-OSTRUTTIVA

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

DIFFERENZA FRA :

- **MALATTIA RENALE CRONICA**

- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

MALATTIA RENALE CRONICA :
la presenza persistente di alterazioni urinarie (microalb. , proteinuria e / o ematuria) o anatomiche renali o la riduzione della funzione renale stimata come riduzione del VFG (< 60 ml/min)

MALATTIA RENALE CRONICA : la presenza persistente di alterazioni urinarie (microalb. o proteinuria) o anatomiche renali o la riduzione della funzione renale stimata come riduzione del VFG

Stadio	Descrizione	VFG (ml/min/1.73 m^2)
1	Danno renale con VFG normale o aumentato	>90
2	Danno renale con lieve riduzione del VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Grave riduzione del VFG	15-29
5	Insufficienza Renale Terminale (ESKD)	<15

I.R.C.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

COMPLESSA CONDIZIONE METABOLICO - CLINICA CHE CONSEGUE ALLA PROGRESSIVA PERDITA DEI NEFRONI E DELLE FUNZIONI RENALI

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

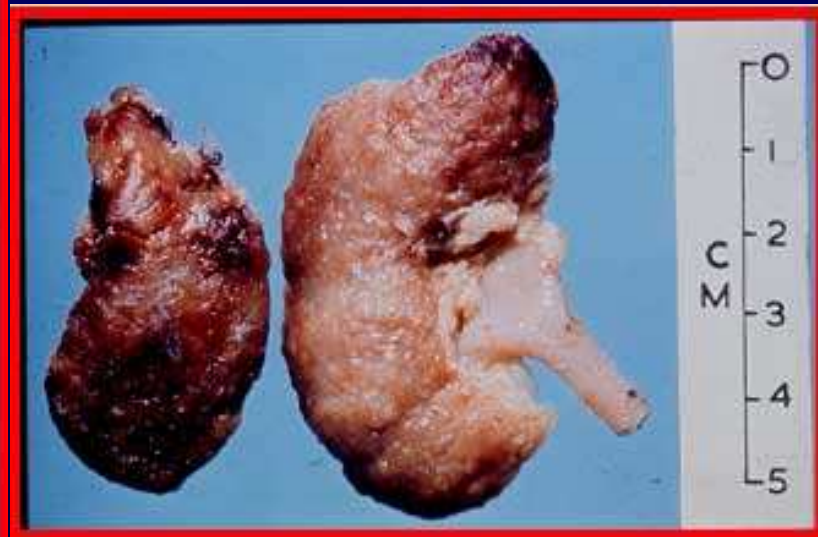
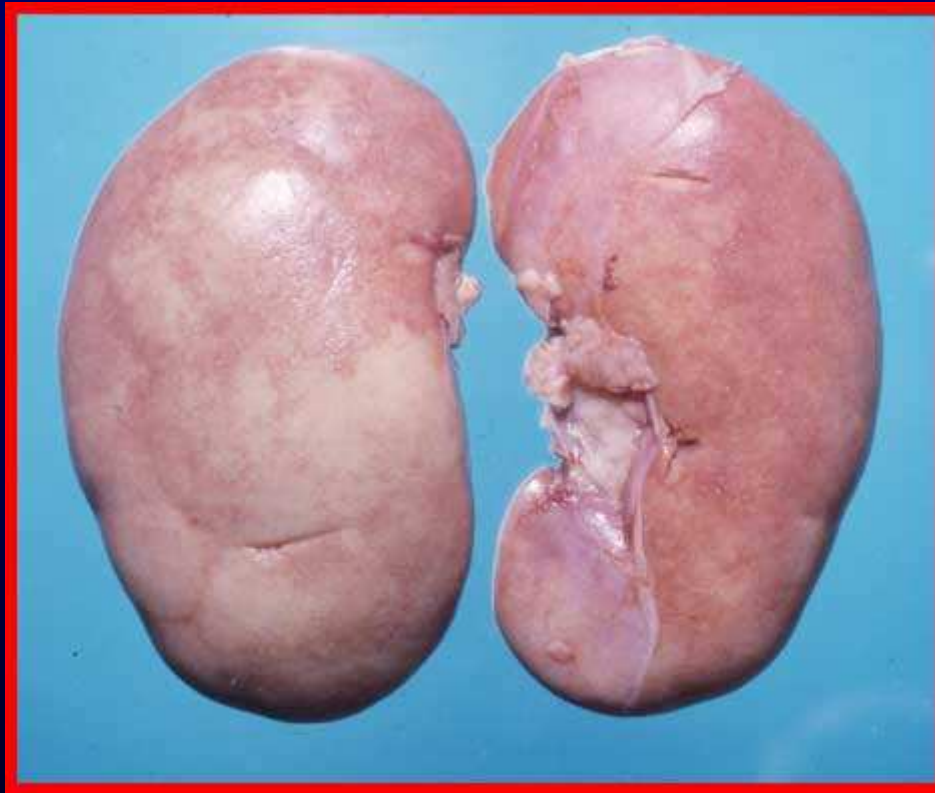
- ELIMINAZIONE LIQUIDI
- ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

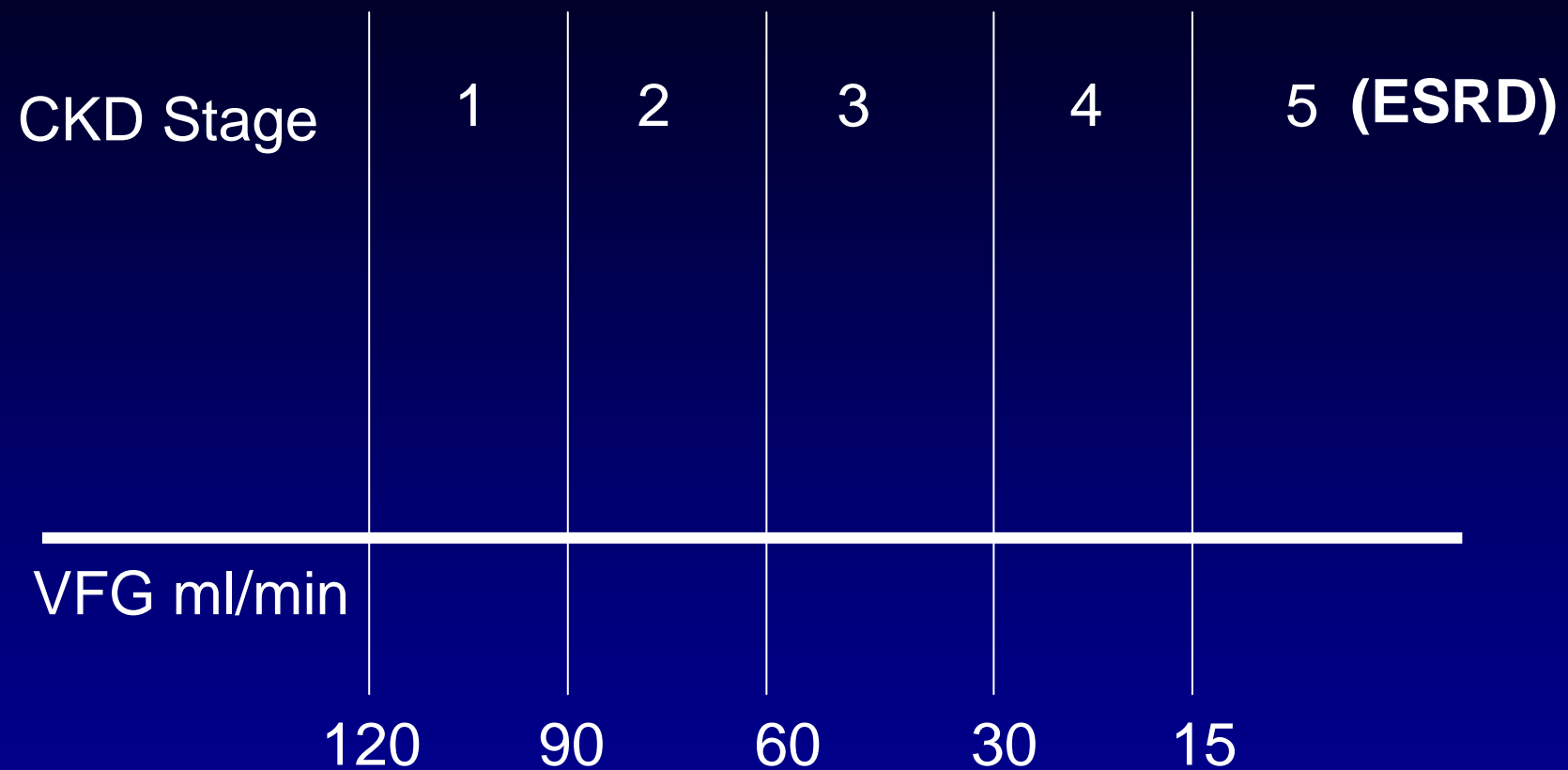
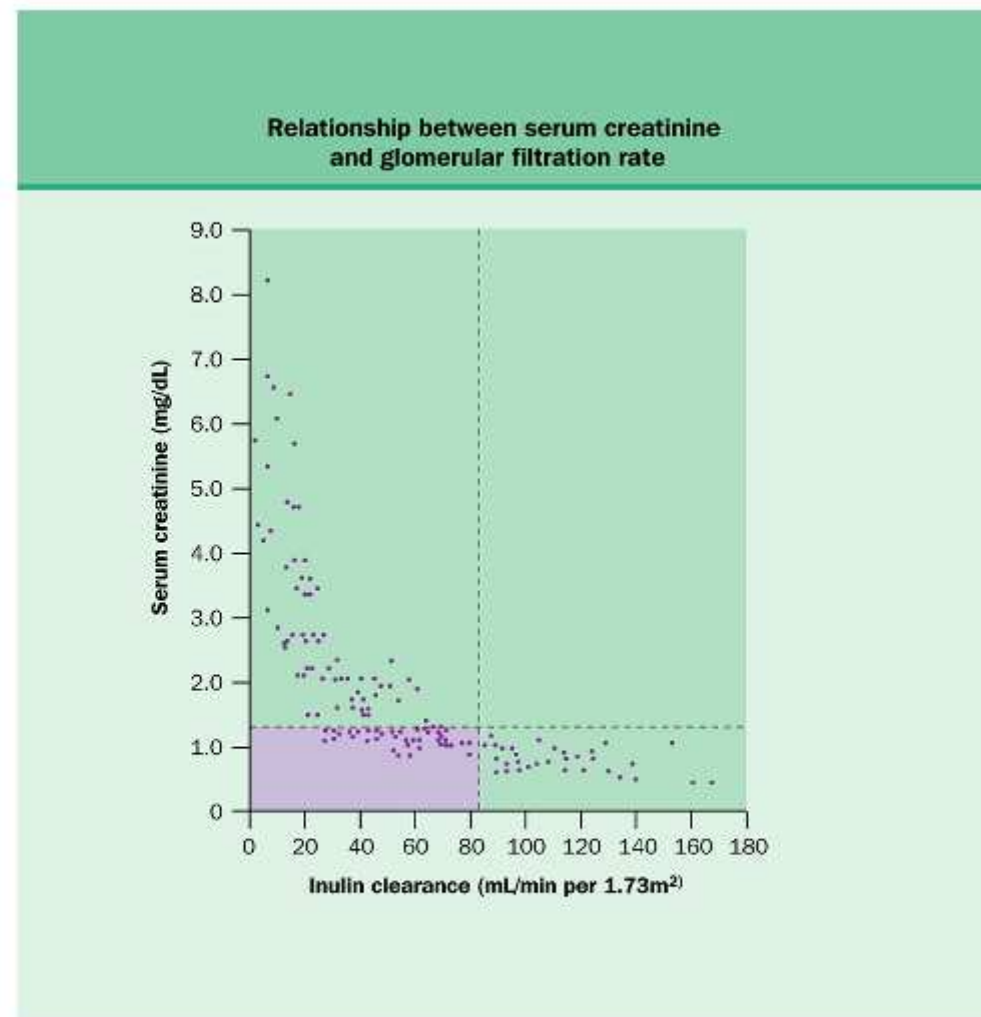
- MANTENIMENTO VOLUME
- MANTENIMENTO PRESSIONE ARTERIOSA
- MANTENIMENTO CONCENTRAZIONE ELETTROLITICA
- MANTENIMENTO EQUILIBRIO ACIDO-BASE (pH)

FUNZIONE ENDOCRINA

- PRODUZIONE DI ORMONI
  - RENINA
  - ERITROPOIETINA
  - VITAMINA D
  - PROSTAGLANDINE

Kidneys beyond help!

End-stage kidneys

CKD Stage
1
2
3
4
5 (ESRD)
VFG ml/min
120
90
60
30
15
creatininemia

Relationship between serum creatinine and glomerular filtration rate
Serum creatinine (mg/dL)
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Inulin clearance (mL/min per 1.73m2)

QUALE E' L'IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI PRECOCE NELLE MALATTIE RENALI ?

- POSSIBILMENTE "GUARIRLA"
- RIDURRE PROGRESSIONE IN UREMIA
- RIDURRE MORBILITA'
- RIDURRE MORTALITA'

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

*DEFINIZIONE

*INCIDENZA

*EPIDEMIOLOGIA

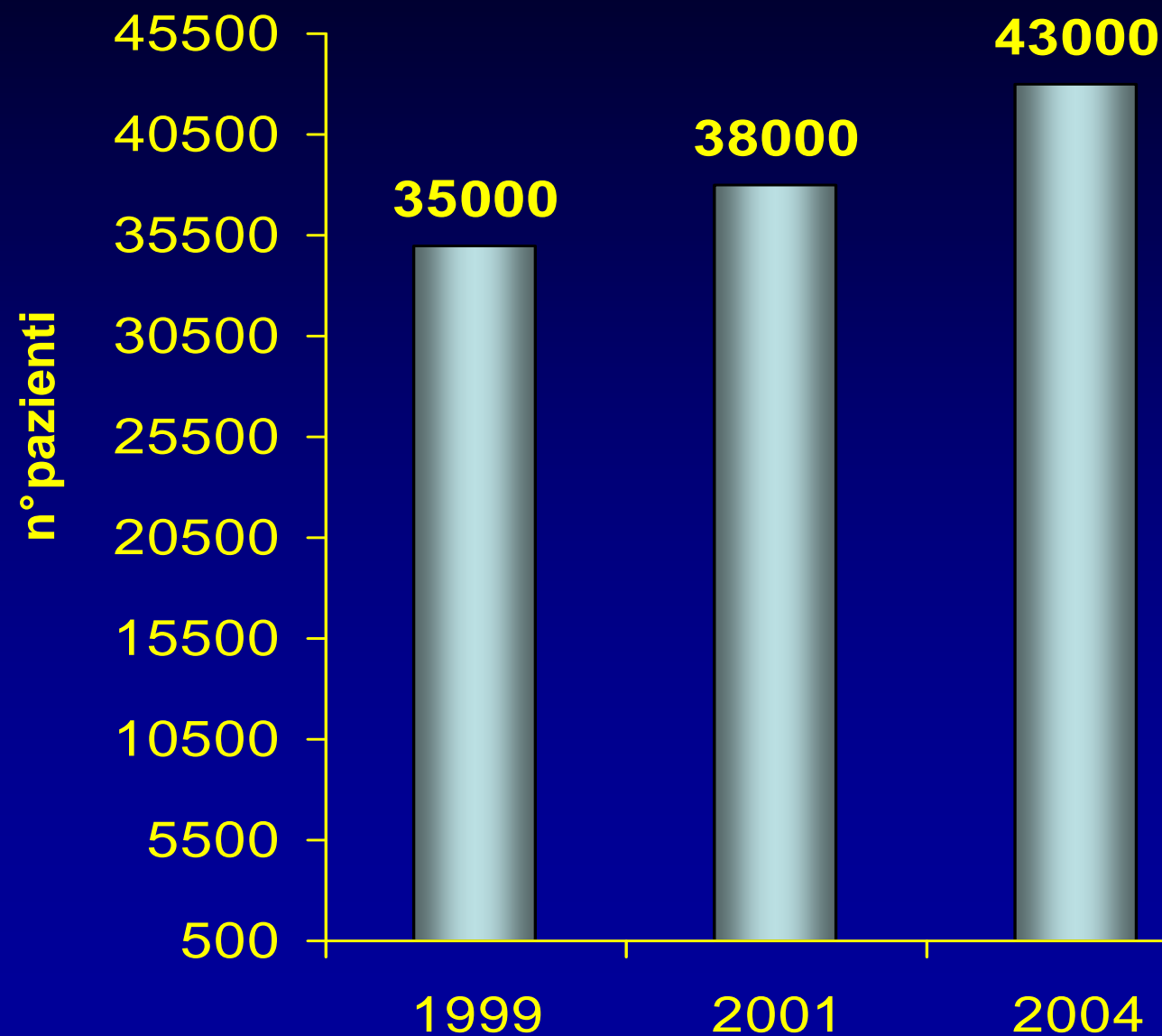
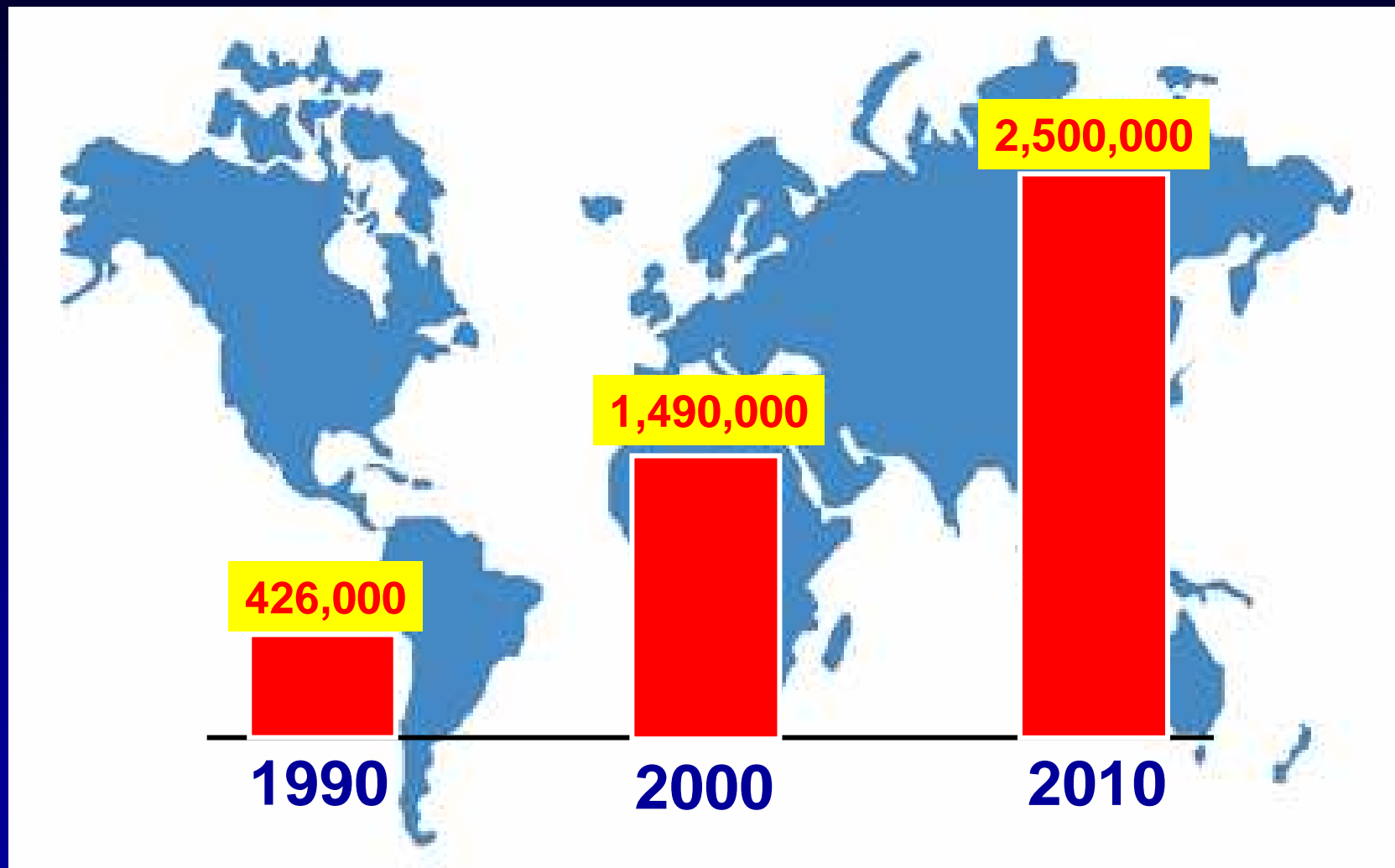
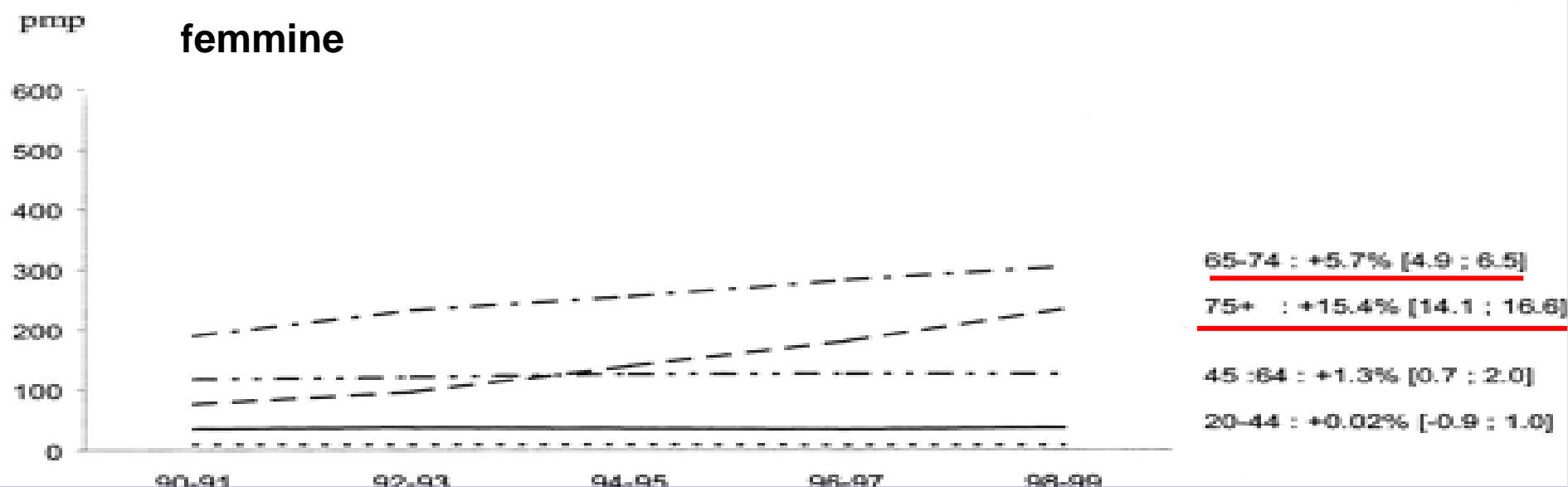
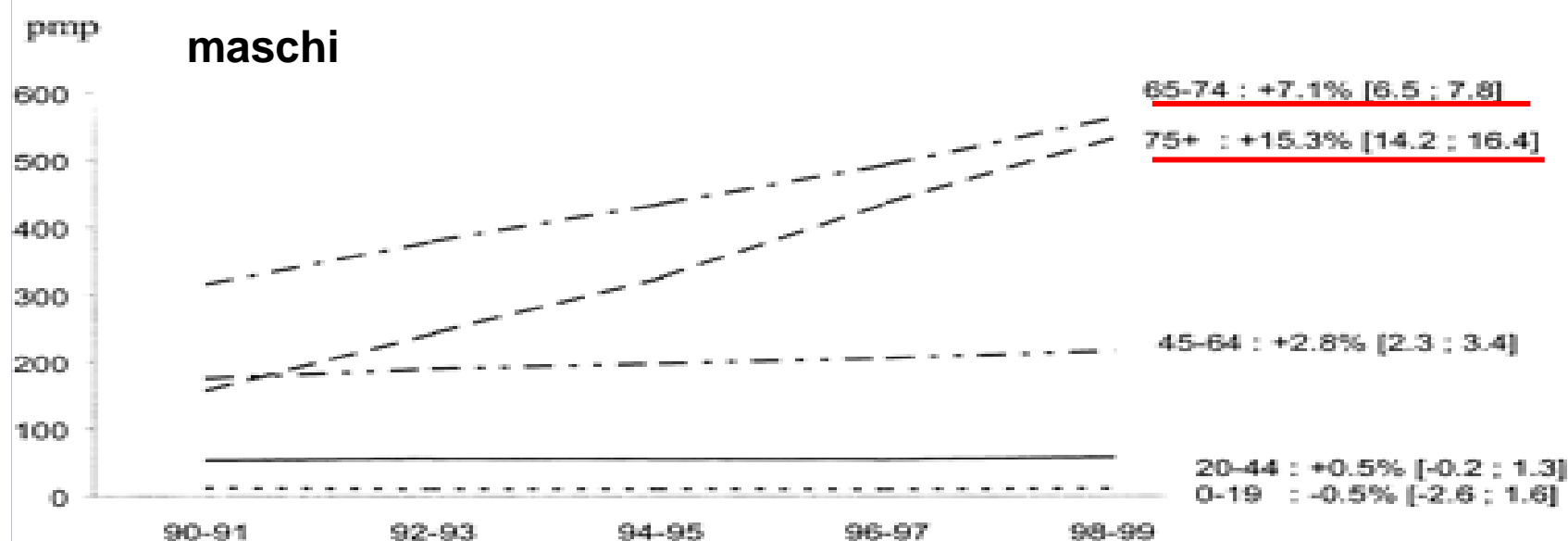
PREVALENCE OF CKD IN THE US GENERAL POPULATION (NHANES III Survey 2003)

CKD Stage	% of population	
• Stage 1 (GFR > 90, Alb+)	3.3	
• Stage 2 (GFR 60 - 90, Alb+)	3.0	
• Stage 3 (GFR 30 - 60)	4.3	4.7%
• Stage 4 (GFR 15 - 30)	0.2	
• Stage 5 (GFR < 15)	0.2	
TOTAL	**11 %**	

INCIDENZA E PREVALENZA DI ESRD

	EUROPA (1999)	USA (1999)	GIAPPONE (2000)
INCIDENZA (pmp/anno)	115	315	252
PREVALENZA (pmp)	659	1217	1624

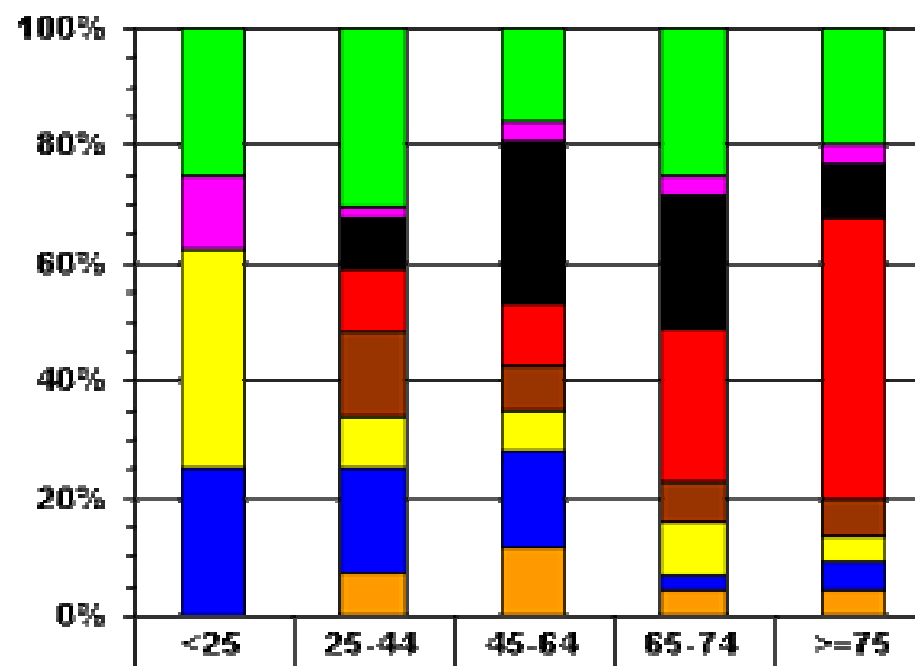
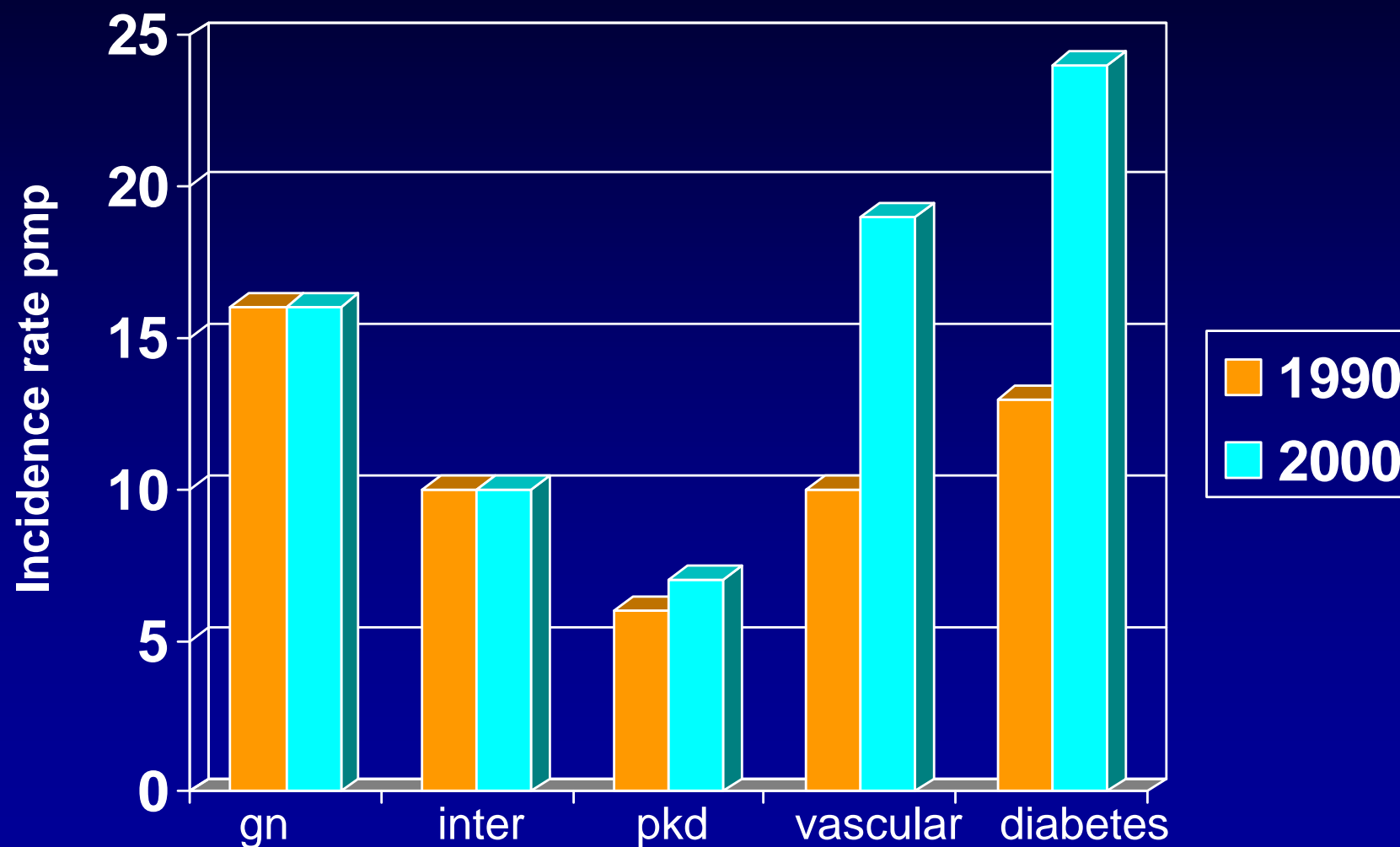
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

N°DI PAZIENTI IN DIALISI NEL MONDO
426,000
1,490,000
2,500,000
1990
2000
2010

PAZIENTI INCIDENTI : EUROPA (Nuovi pazienti/dialisi/anno)

CAUSE DI ESRD (%)

	USA
Nef. Diabetica	43
Nef. Vascolari	26
G.Nefriti	12
N.Interstiziali	2
Rene Policistico	3
Varie	10
Sconosciute	4

CAUSE DI ESRD (%)

	USA	ITALIA
Nef. Diabetica	43	19
Nef. Vascolari	26	24
G.Nefriti	12	11
N.Interstiziali	2	8
Rene Policistico	3	8
Varie	10	10
Sconosciute	4	20

REGISTRO
VENETO
DIALISI E
TRAPIANTO

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

CAUSE DI AUMENTATE INCIDENZA E PREVALENZA DI ESRD

- Progressivo invecchiamento popolazione
- Progressivo aumento diabete tipo II
- Progressivo aumento malattie cronico-degenerative (ipertensione,aterosclerosi)
- Migliorata sopravvivenza per altre patologie (rischio competitivo)

IRC

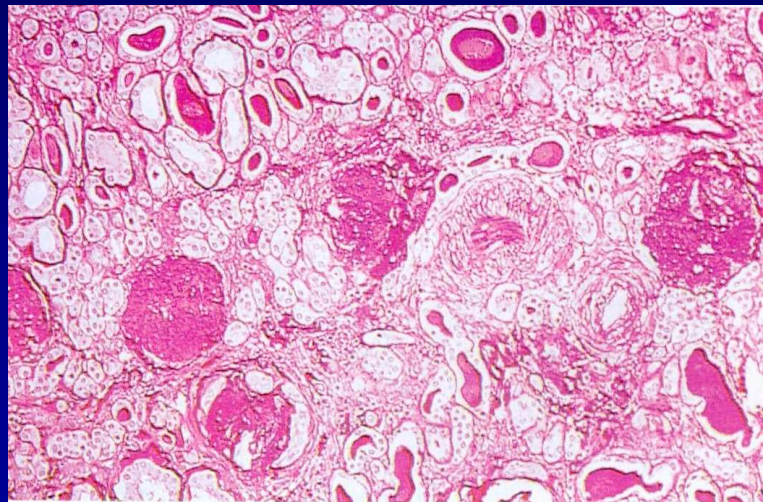
- Meccanismi e fattori di progressione
- Fisiopatologia
- Terapia sostitutiva

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

N. DISMETABOLICHE

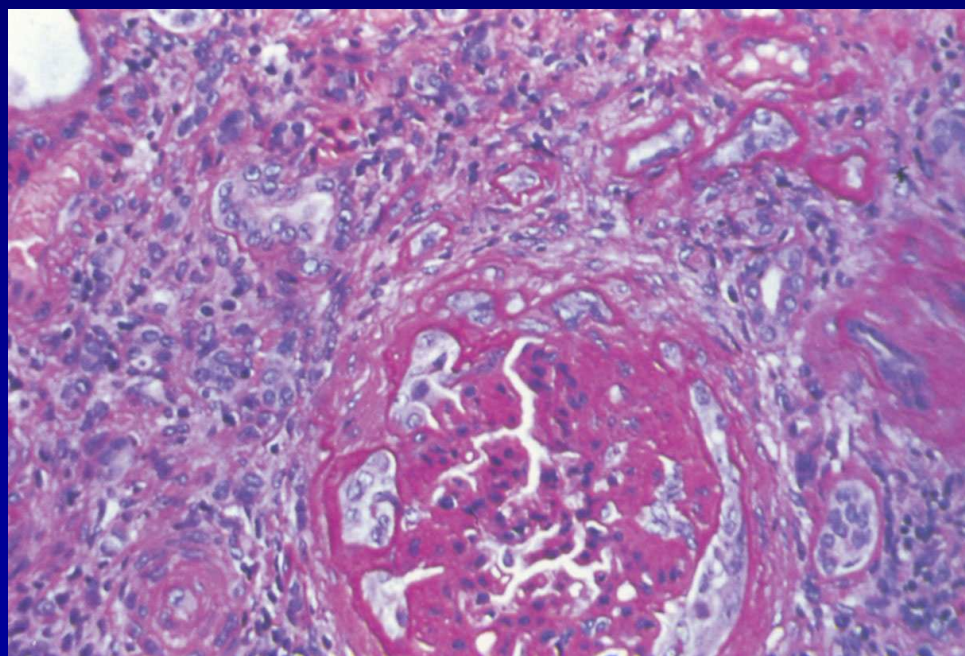
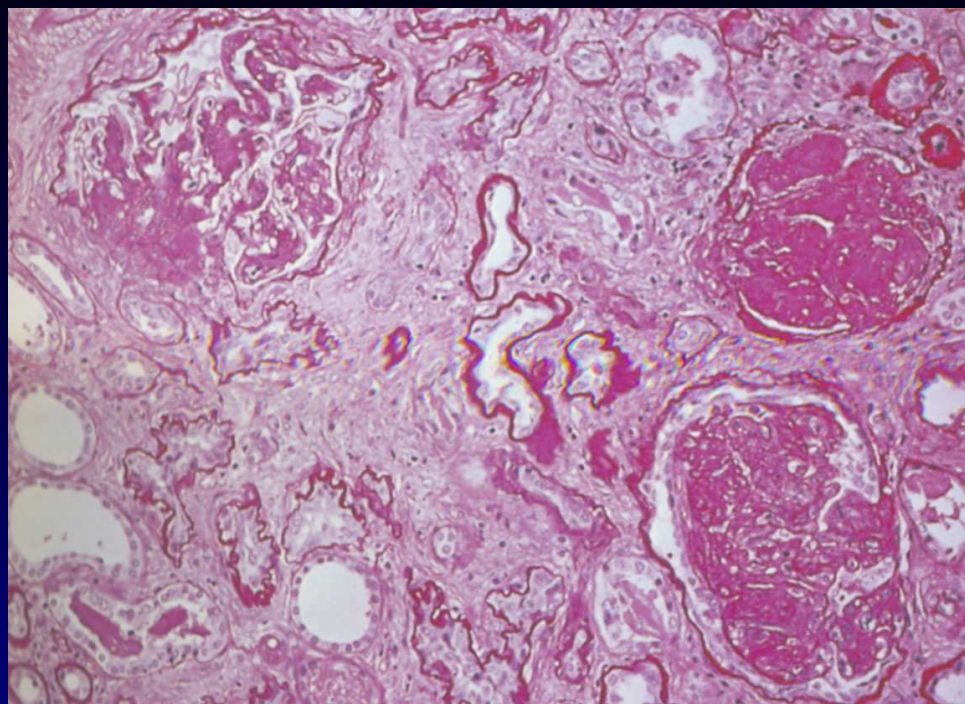
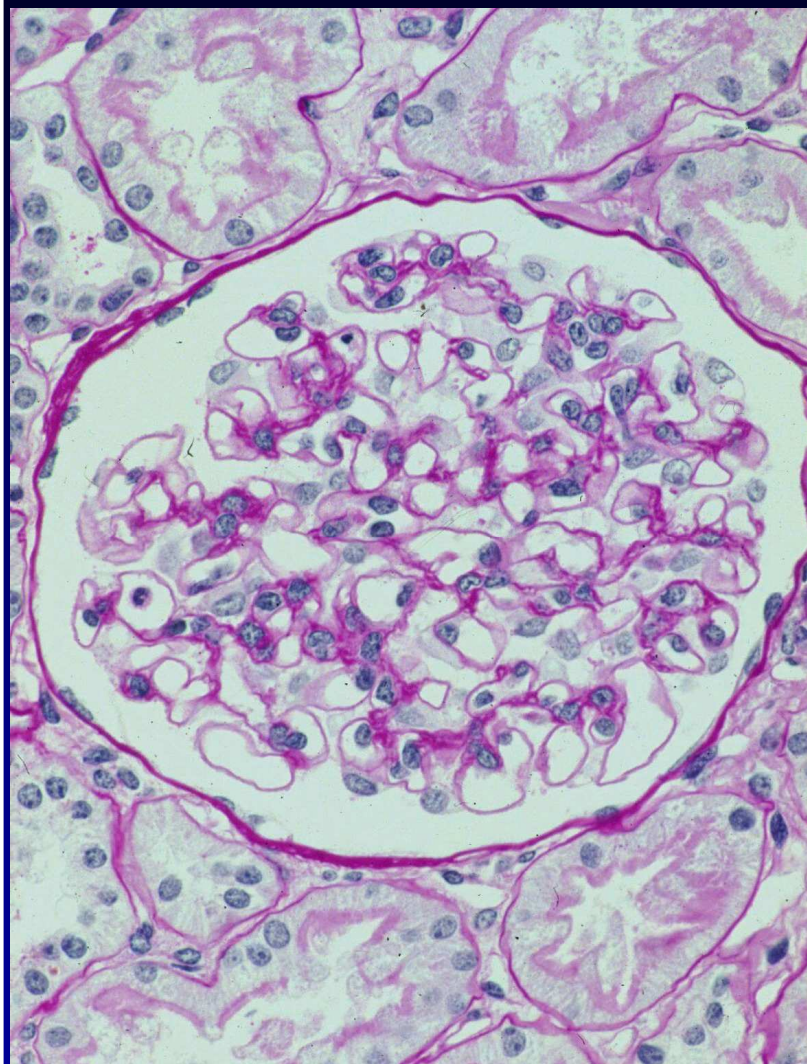
N.GLOMERULARI

N.T-INTERSTIZIALI

DANNI CRONICI PROGRESSIVI DEL PARENCHIMA RENALE

N.EREDITARIE

N.VASCOLARI

N. OSTRUTTIVE

I.R.C.

DIVERSI TIPI DI MALATTIE RENALI

COMUNE VIA DI PROGRESSIONE

- Progressiva sclerosi glomerulare
- Fibrosi interstiziale

SUBSTRATO ANATOMO-FUNZIONALE DELLA PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

- Perdita progressiva del numero di nefroni funzionanti

SUBSTRATO ANATOMO-FUNZIONALE DELLA PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

- Perdita progressiva del numero di nefroni funzionanti
- Aumento di Volume e del Filtrato dei nefroni residui

MECCANISMI DI PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

"ADATTAMENTO" DEI NEFRONI RESIDUI

(teoria della iperfiltrazione)

MECCANISMI DI PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

“ADATTAMENTO” DEI NEFRONI RESIDUI

(teoria della iperfiltrazione)

NEI GLOMERULI RESIDUI:

- **Aumenta il volume**
- **Aumenta la pressione**
- **Aumenta il filtrato**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

AA
AE
↑ Pressione intraglom.
Angio II
– LESIONI ENDOTELIO
– DISTACCO PODOCITI
– STIMOLAZIONE CITOCHINE PROFIBROTICHE
– STIMOLAZIONE FORMAZIONE MATRICE EXTRACELL.
– PROGRESSIVA SCLEROSI GLOMERULARE

Leukocytes
Glomerulus
Proteinuria
Protein
Fe-transferrin
Lipoproteins
Complement
Ig
Cytokines
IL-1, TNF-α, IFNγ
ET-1
Chemokines
Adhesion molecules
Proinflammatory cytokines
Macrophage
PDGF
TGF-β1
ET-1
PDGF
TGF-β1
ET-1
Fibroblast
TIMP-1
↑ Matrix synthesis
↓ Matrix degradation
MATRIX ACCUMULATION

INSULTO INIZIALE
(IMC ; Diabete ; Ipertensione ; ecc)
FATTORI EMODINAMICI
(Iperfiltrazione)
PROCESSI INFIAMMATORI
Ipertensione Glomerulare ; ↑ Angio II
Cellule epiteliali
“ endoteliali
“ mesangiali

INSULTO INIZIALE
(IMC ; Diabete ; Ipertensione ; ecc)
FATTORI EMODINAMICI
(Iperfiltrazione)
PROCESSI INFIAMMATORI
Ipertensione Glomerulare ; ↑ Angio II
Cellule epiteliali
“ endoteliali
“ mesangiali
Proteinuria
Cellule Tubulari
-Produzione mediatori infiamm
-Fattori di crescita
-Citochine fibrogenetiche

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

100
↓ 5-10 ml/min/anno
50
10
VFG ml/min
tempo

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

NON TUTTE LE NEFROPATIE EVOLVONO ALLO STESSO MODO

FATTORI CHE INFLUENZANO PROGRESSIONE

1. Tipo nefropatia
2. Ipertensione
3. Proteinuria

TIPO DI NEFROPATIA E PROGRESSIONE IRC

Velocità di progressione

- Nefropatia diabetica + + +
- Glomerulonefriti + +
- Rene policistico + +
- Nefroangiosclerosi +
- Nefriti interstiziali croniche +

FATTORI DI PROGRESSIONE: **IPERTENSIONE**

Nelle nefropatie croniche i glomeruli sono particolarmente suscettibili alla ipertensione perché le **arteriole preglomerulari sono dilatate e la autoregolazione è persa.**
Pertanto elevati valori di pressione arteriosa sistemica si traducono in **elevati livelli di pressione intraglomerulare** con conseguente danno glomerulare.

IPERTENSIONE ARTERIOSA COME CONSEGUENZA DI UNA MALATTIA RENALE (IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE)

Può essere riscontrata anche in pazienti con funzione renale ancora conservata;

- La sua frequenza aumenta progressivamente con la perdita della funzione renale interessando il 90% di pazienti che giungono alla fase terminale (ERSD).

IPERTENSIONE ARTERIOSA COME CONSEGUENZA DI UNA MALATTIA RENALE (IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE)

Può essere riscontrata anche in pazienti con funzione renale ancora conservata;

- La sua frequenza aumenta progressivamente con la perdita della funzione renale interessando il 90% di pazienti che giungono alla fase terminale (ERSD).

Patogenesi

- Espansione del volume del LEC per ritenzione idrosalina
- Aumento delle resistenze vascolari periferiche per vasocostrizione

IPERTENSIONE ARTERIOSA COME CONSEGUENZA DI UNA MALATTIA RENALE (IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE)

Può essere riscontrata anche in pazienti con funzione renale ancora conservata;

- La sua frequenza aumenta progressivamente con la perdita della funzione renale interessando il 90% di pazienti che giungono alla fase terminale (ERSD).

Patogenesi

- Espansione del volume del LEC per ritenzione idrosalina
- Aumento delle resistenze vascolari periferiche per vasocostrizione (**iperattività SRAA; iperattività sistema nervoso simpatico; inibizione sintesi NO; aumentata attività endotelina)**

FATTORI DI PROGRESSIONE DELLE NEFROPATIE

Nefropatia di base

Presenza e quantità proteinuria

Ipertensione

Diabete - controllo glicemico

Fumo

Dieta

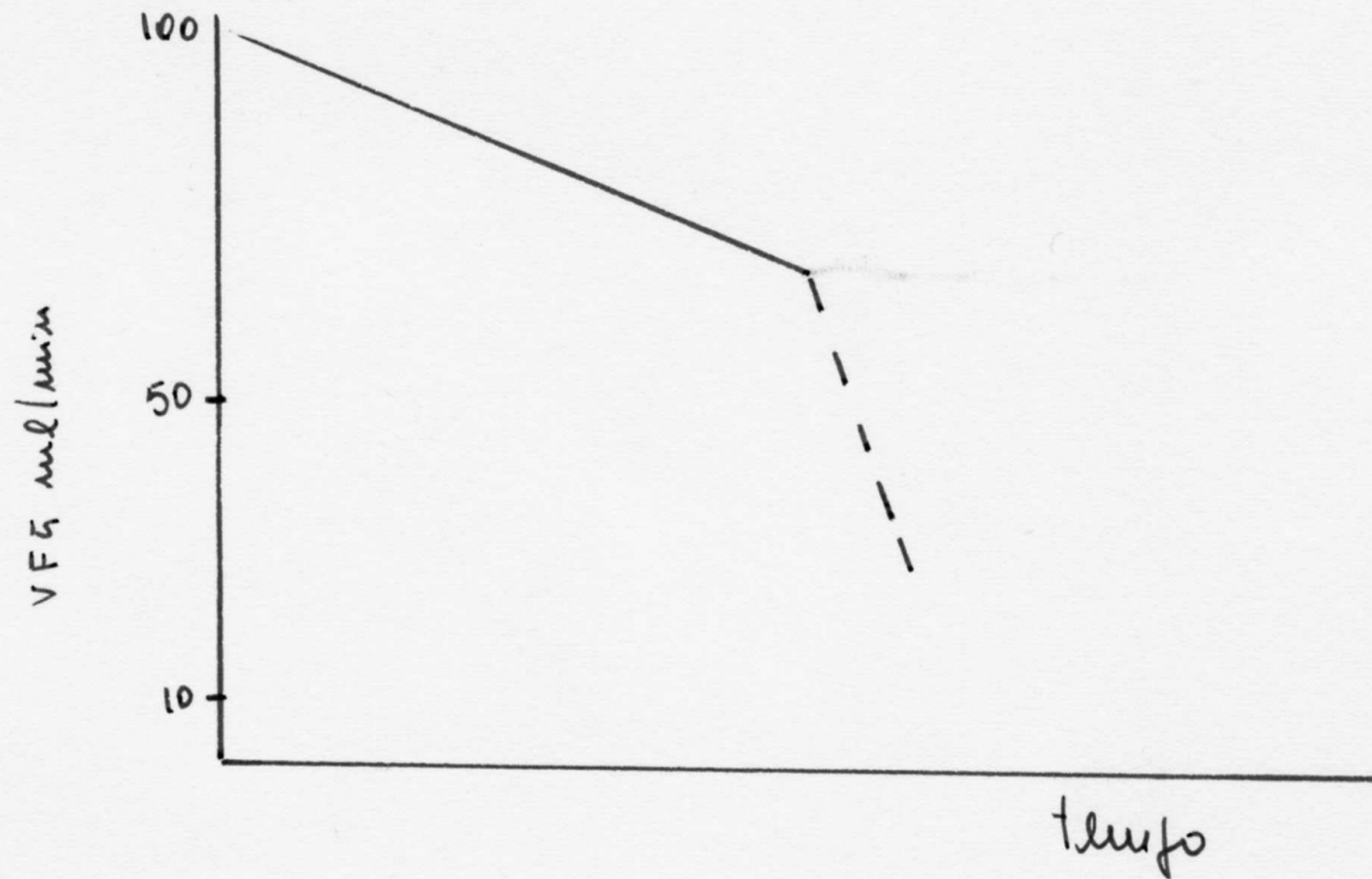
Dislipidemia

Eventi intercorrenti

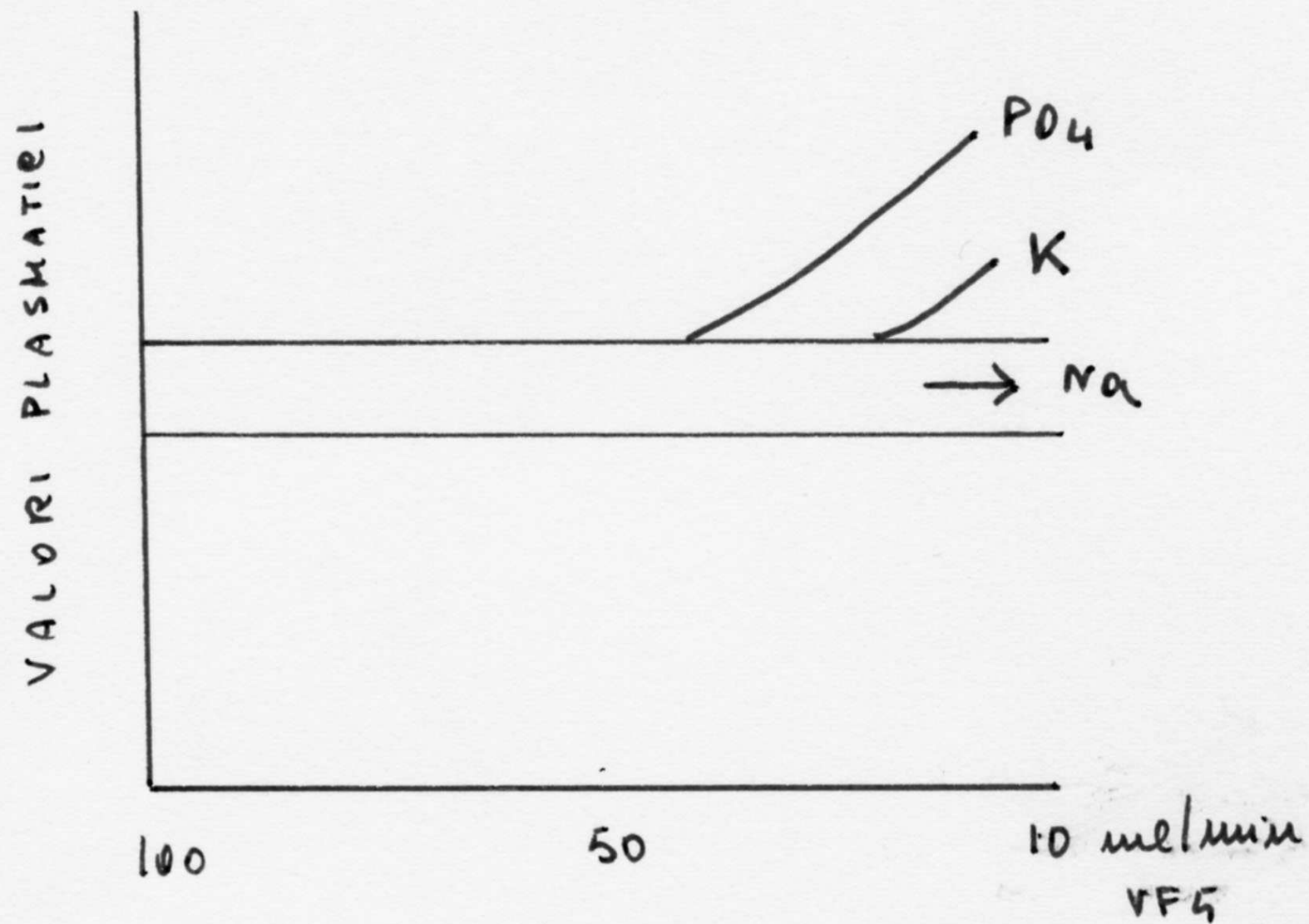
Farmaci nefrotossici (Antibiotici - FANS)

PROTEINE ANIMALI NELLA DIETA E PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

- **Un elevato apporto di proteine animali con la dieta può aggravare la progressione delle malattie renali per:**
- Ulteriore aumento della iperfiltrazione glomerulare :alcuni aminoacidi e altre sostanze vasoattive prodotte come risposta alla introduzione di proteine animali sono vasodilatori per a. afferente
- Peggioramento della acidosi metabolica
- Aumento della fosforemia
- Accumulo di prodotti del metabolismo di aminoacidi che sono potenziali tossine uremiche (fenoli, medie molecole ecc.)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

ACUTE ON CHRONIC RENAL FAILURE

- Disidratazione
- Farmaci nefrotossici
- Scompenso cardiaco
- Ipotensione
- Grave ipertensione
- Sepsi
- Ostruzione vie urinarie

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

BILANCIO DI SODIO E POTASSIO MANTENUTI FINO A LIVELLI AVANZATI DI INSUFF. RENALE

1. PER IPERFILTRAZIONE NEI NEFRONI RESIDUI (aumento carico osmotico → aumento flusso di sodio e acqua nel lume tubulare → poliuria)
2. PER AUMENTATE SECREZIONE TUBULARE ED ELIMINAZIONE FECALE (K)

TOSSINE UREMICHE

TUTTI I COMPOSTI CHE SI ACCUMULANO E CAUSANO ANORMALITA' METABOLICHE E CLINICHE NEI PAZIENTI CON MALATTIE RENALI.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

TOSSINE UREMICHE

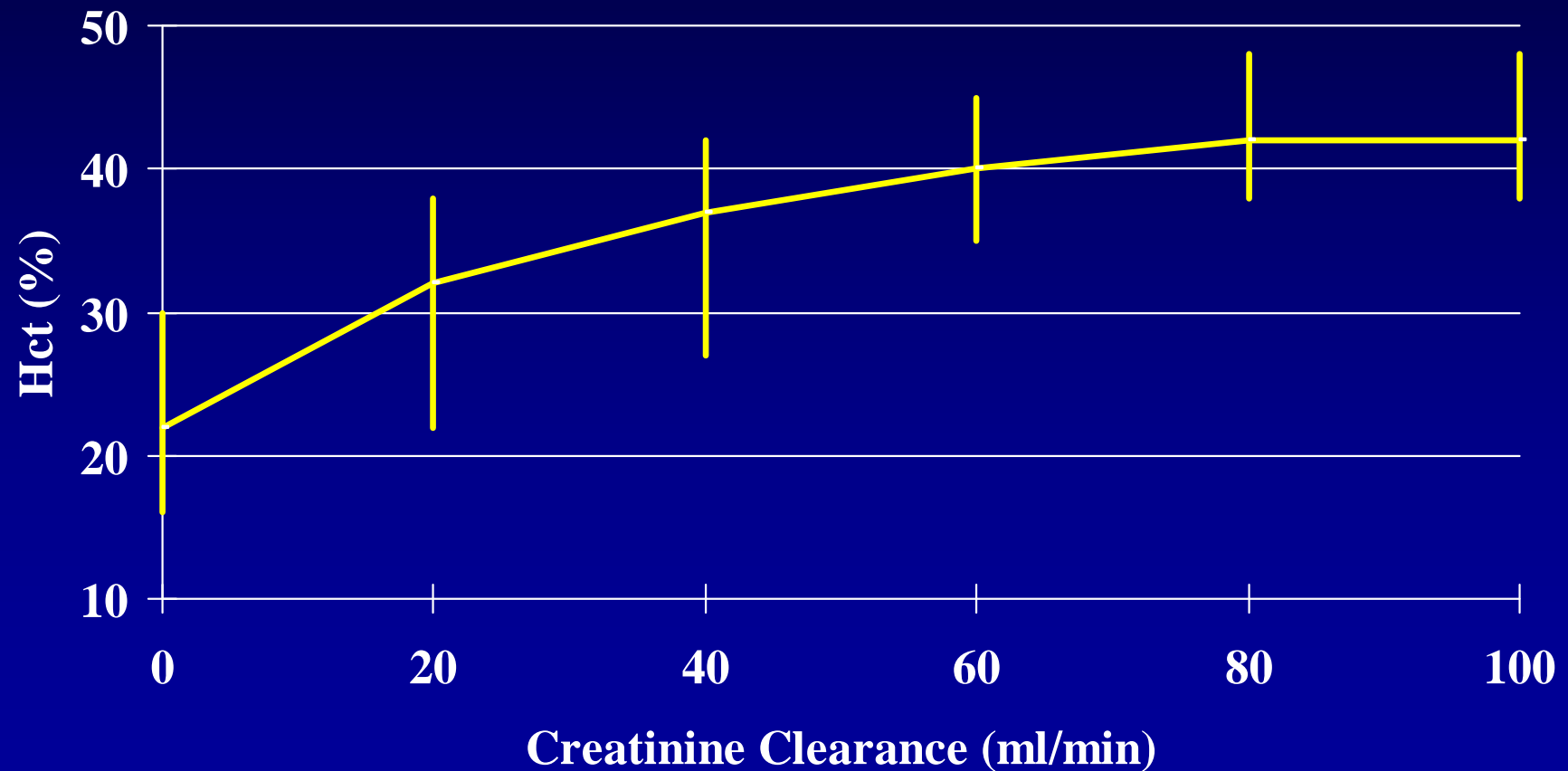
- IONI IDROGENO
- FOSFATI
- UREA
- CIANATI
- ACIDO OSSALICO
- PTH
- SOLFATI
- CREATININA
- METILGUANIDINA
- ECC.

- AMINOACIDI
- OMOCISTEINA
- ADMA
- FENOLI
- INDOLI
- AMINE
- AC. URICO
- RCO $_S$
- MIOINOSITOLO
- MEDIE MOLECOLE
- AGE $_S$
- ORMONI

ORIGINE TOSSINE UREMICHE

- Prodotti del catabolismo delle proteine (dieta ed endogene)
- Prodotti metabolismo batterico intestinale
- Modificazione non enzimatica delle proteine
- Alterazione meccanismi ossidativi

Relationship between renal function and hematocrit

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

CAUSE DI ANEMIA NELLA I.R.C.

1. Ridotta produzione eritropoietina da parte del rene
2. Azione sul midollo osseo di alcune tossine uremiche
3. Ridotta vita media de GR in circolo (tossine uremiche, alterazione dei sistemi ossidativi ?)

ACIDOSI METABOLICA NELLA IRC

- La produzione endogena di idrogenioni è di 50-100 mEq/die e deriva principalmente dal catabolismo delle proteine
- Gli ioni H^+ vengono eliminati dal rene sotto forma di fosfati o per mezzo della formazione di NH4
- Inoltre il rene contribuisce al mantenimento dell'Equilibrio A-B mediante il riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo prossimale

ACIDOSI METABOLICA NELLA IRC

- Quando il VFG si riduce sotto i 50 ml/min si ha una ridotta eliminazione di ioni H^+ ed un ridotto riassorbimento di bicarbonati

ACIDOSI METABOLICA

Toxic Sequelae of Metabolic Acidosis

ORGAN	MECHANISM	SEQUELAE
Muscle	Proteolysis ↑BCAA oxidation ↑Cortisol	Loss of lean body mass
Bone	Inhibition of osteoblasts Stimulation of osteoclasts	Dissolution of bony matrix Physicochemical dissolution of bone mineral
Hormonal	↑PTH level	Osteopenia
	↓Vitamin D_3	Osteomalacia
	↑Cortisol	Activation of catabolism
	↓Thyroxine	Hypometabolism
	↓Growth hormone	Stunted growth
	↓JGF-1 receptor	Stunted growth
	Insulin resistance	Activation of catabolism

BCAA, branched-chain amino acid;
PTH, parathyroid hormone;
IGF-1, insulin-like growth factor-1.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

I.R.C.

ALTERAZIONI METABOLISMO GLUCIDICO

“ “ LIPIDICO

“ “ PROTEICO

“ MECCANISMI OSSIDATIVI

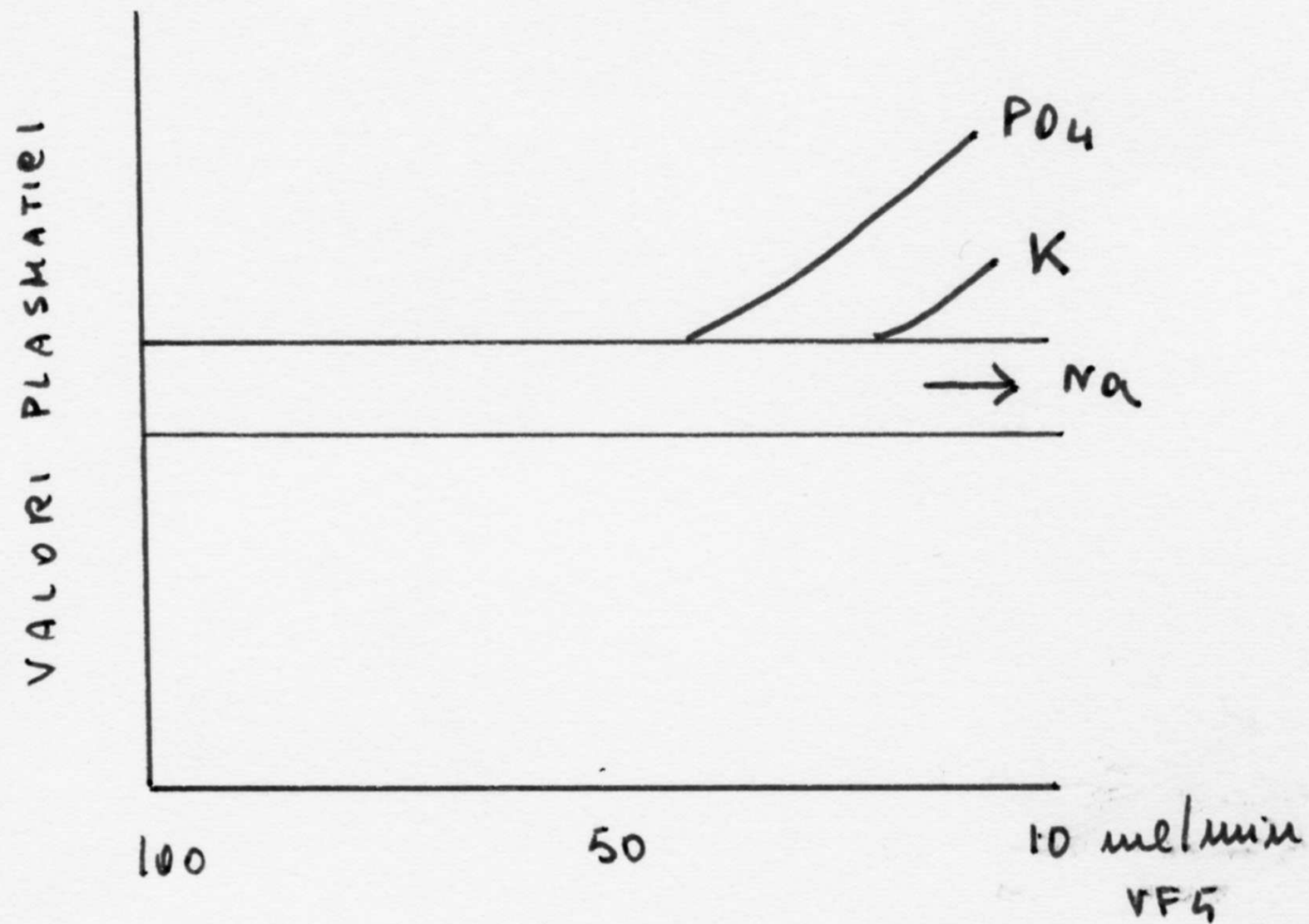
“ METABOLISMO Ca/PO_4

ALTERAZIONI METABOLISMO GLUCIDICO

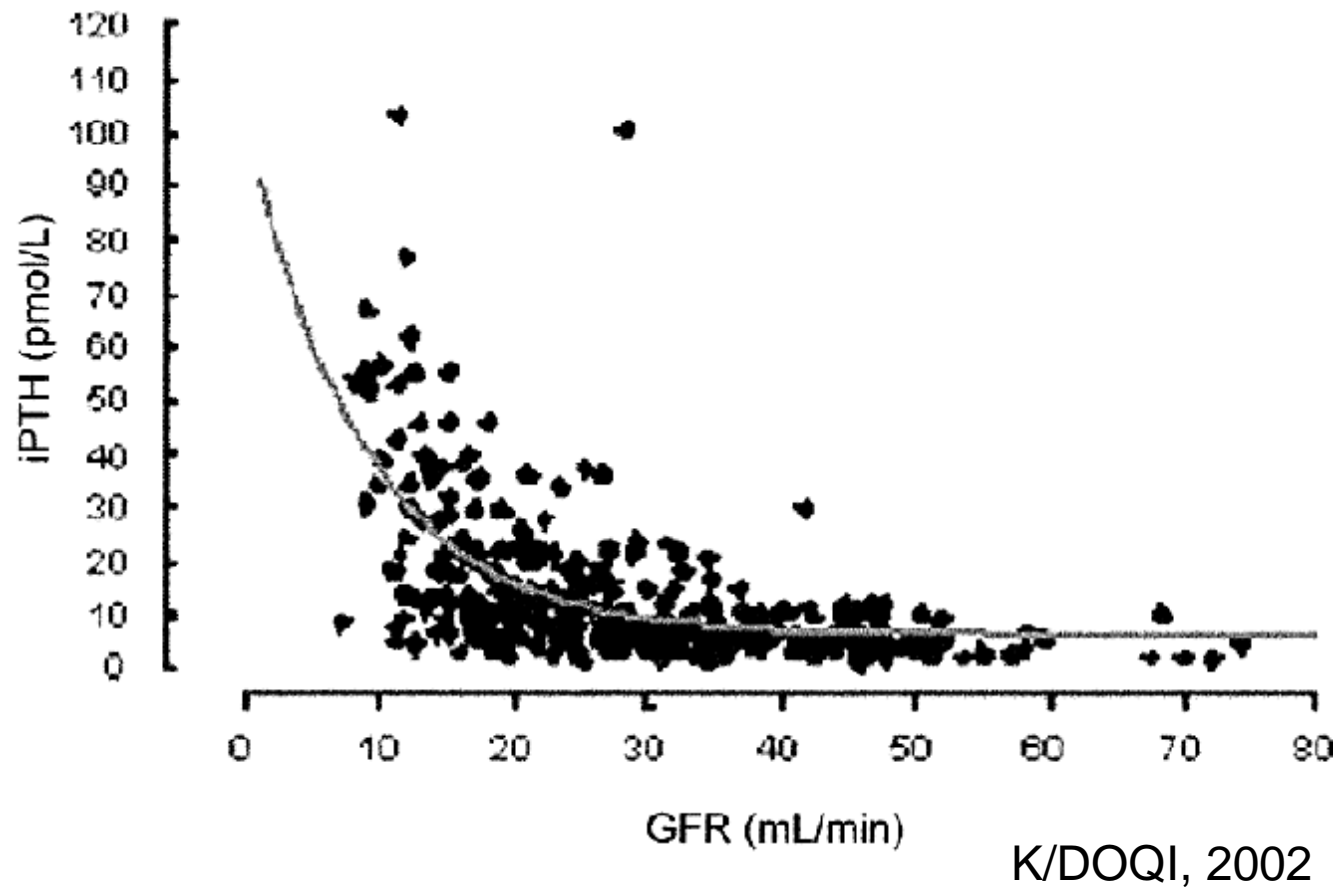
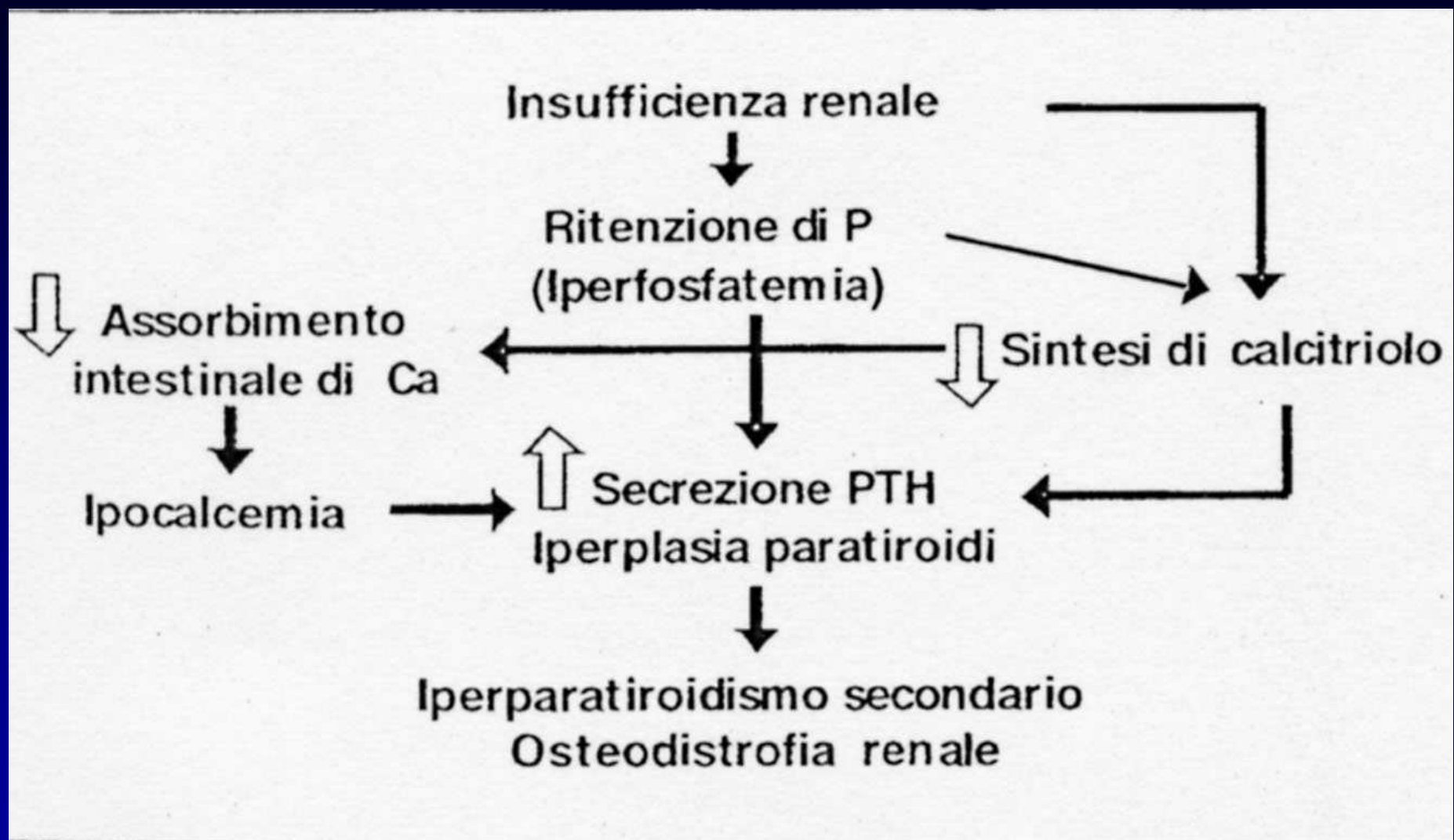
- Iperinsulinemia, iperglucagonemia (non catabolizzati a livello renale)
- Resistenza periferica all'insulina (per le tossine uremiche)

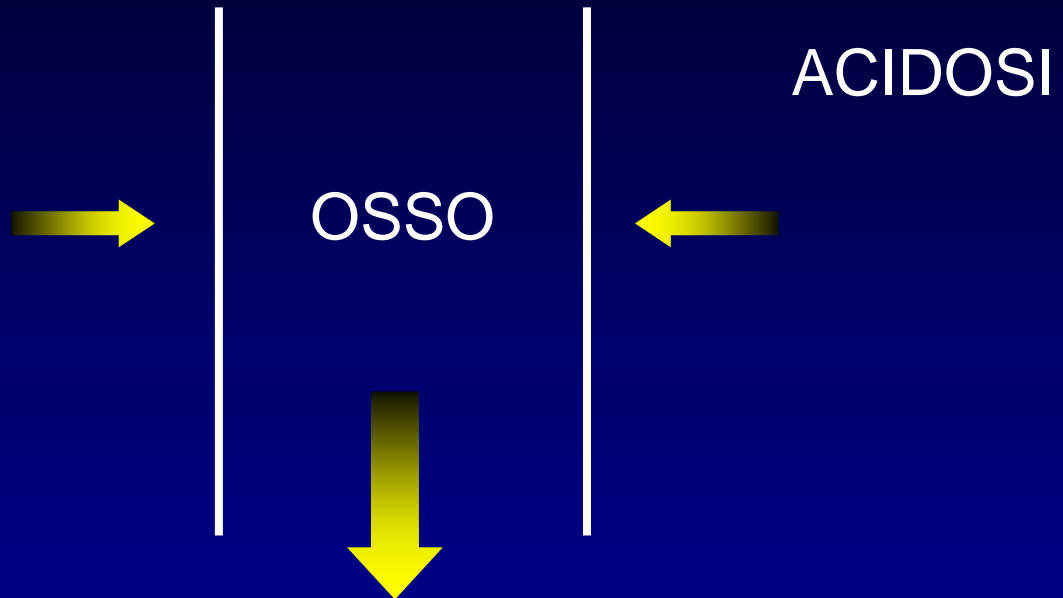
ALTERAZIONI METABOLISMO CALCIO/FOSFORO NELLA IRC

- IPOCALCEMIA
- IPERFOSFOREMIA
- RIDOTTA SINTESI 1,25 - diidrossicolecalciferolo
- AUMENTO DEI VALORI DI PTH

VALORI PLASMATICI
PO4
K
Na
100
50
10 ml/min
VFG

Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease

K/DOQI, 2002

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

ALTERAZIONI OSSEE NELLA IRC

- Ridotta sintesi di Vit. D
- Ipocalcemia
- Iperfosforemia
- ↑ PTH

- OSTEITE FIBROSA (aumentato riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti)
- OSTEOMALACIA (tessuto osteoide non calcificato)

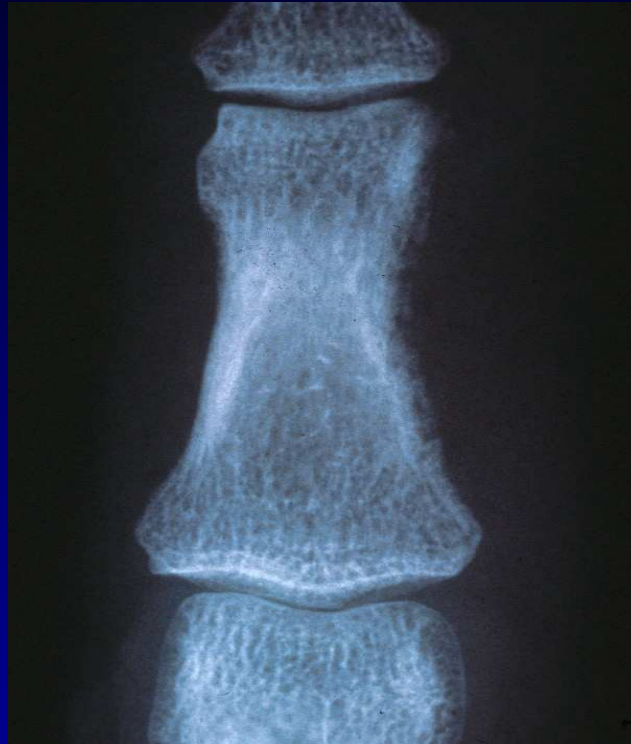



Figura 8.21
Stesso caso (fig. 8.19). A distanza di due anni le dimensioni del tumore bruno sono circa raddoppiate.

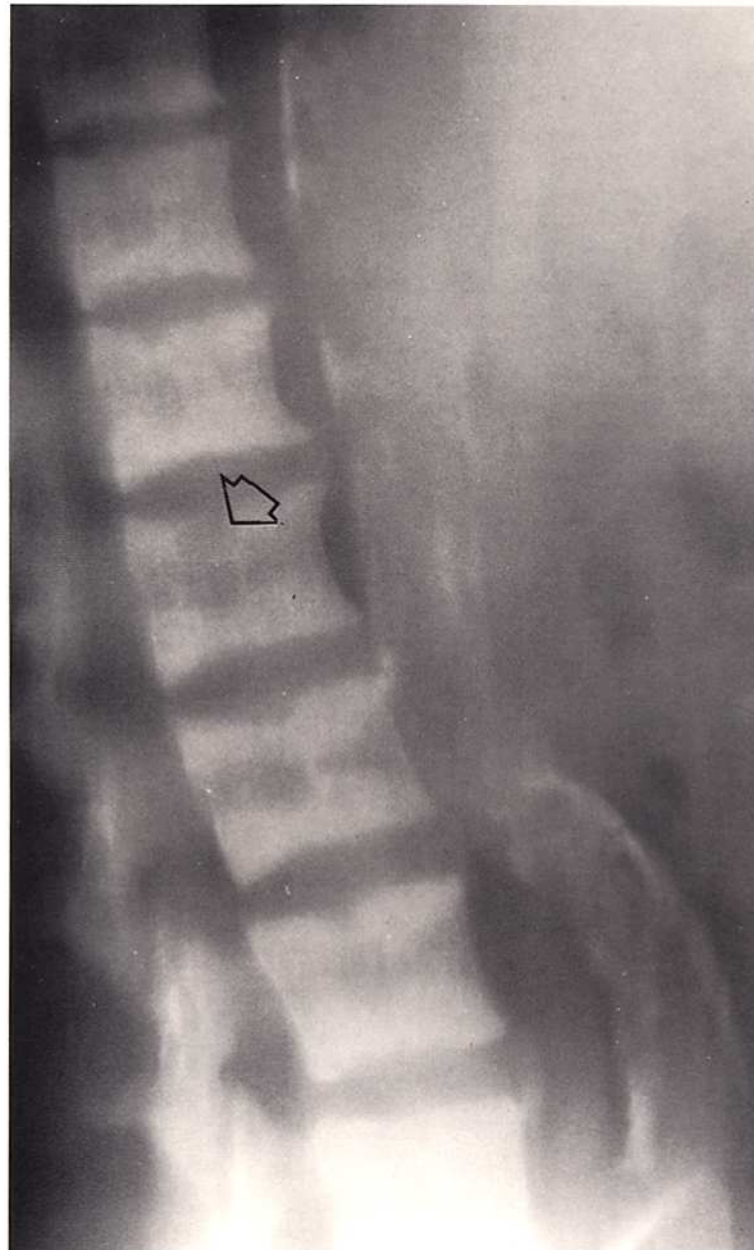
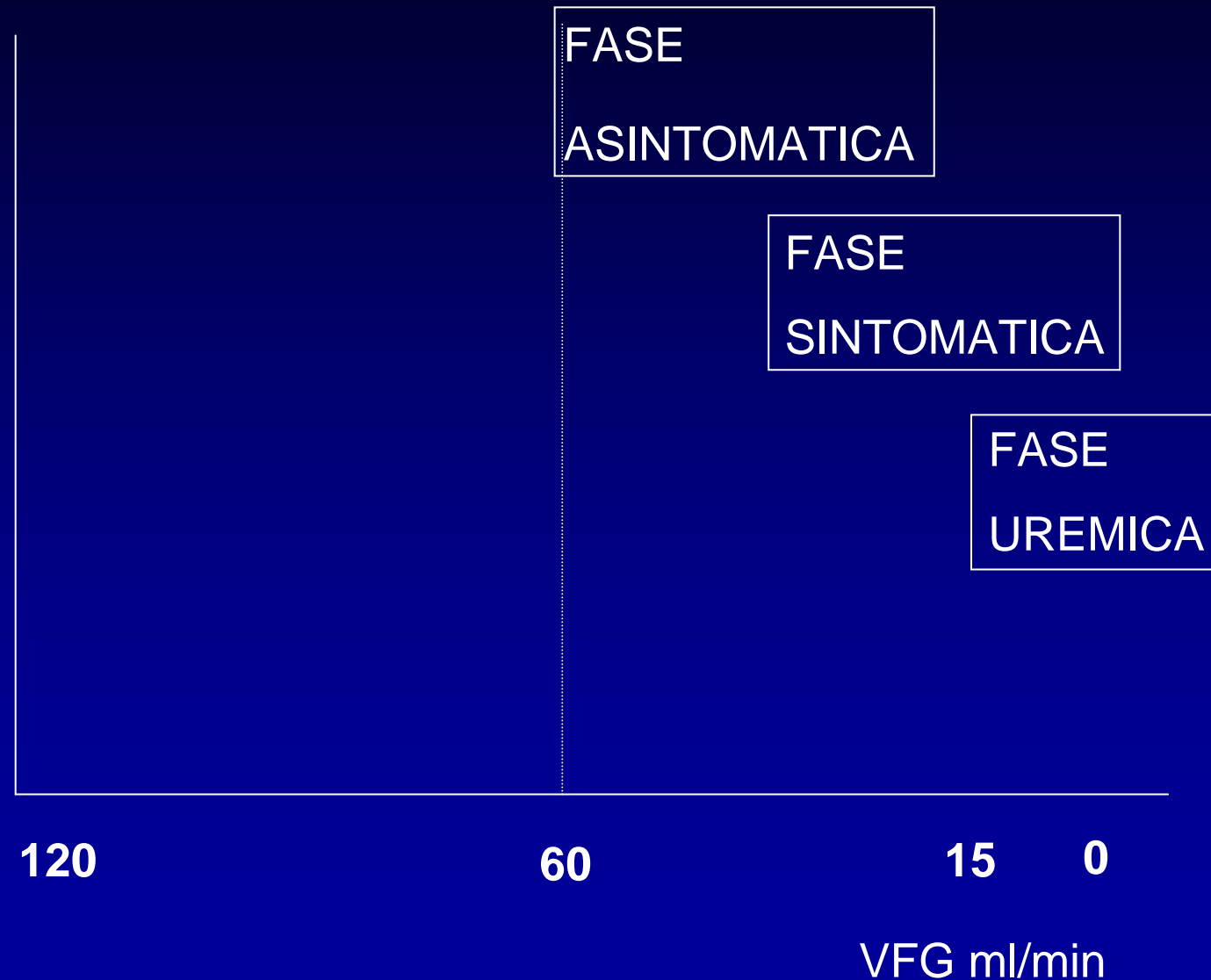
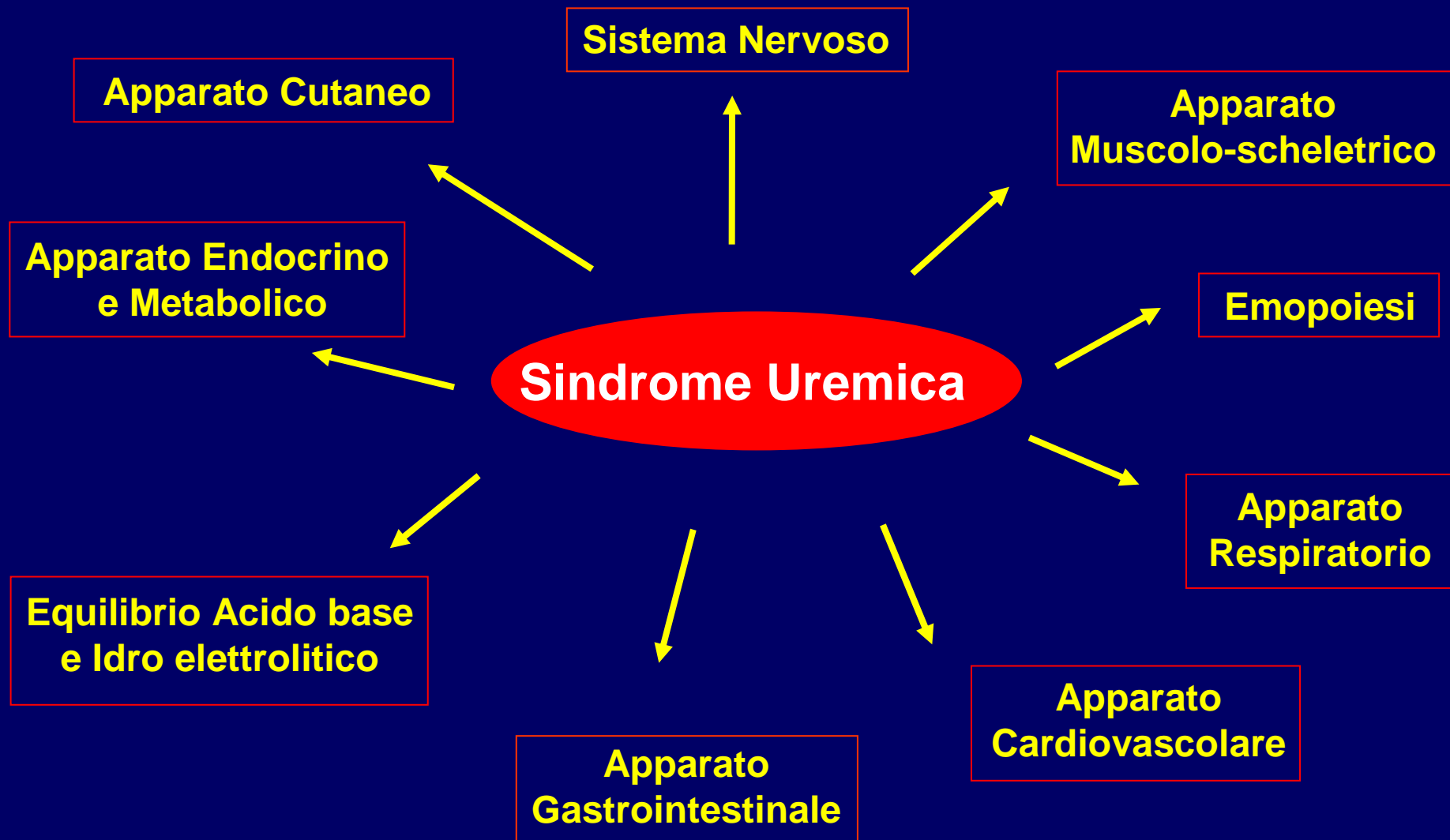



Figura 8.28
Aspetto tipico a *maglietta da rubgy* dei corpi vertebrali con presenza anche di ernie intraspongiose tipo Schmorl (→). Calcificazioni dell'aorta addominale.

- RITENZIONE CATABOLITI AZOTATI
- TOSSINE UREMICHE
- RITENZIONE ACQUA E SALE
- IPOCALCEMIA
- IPERFOSFOREMIA
- CARENZA ORMONALE (Eritropoietina, Vit.D)
- ACIDOSI
- IPERPARATIROIDISMO

QUADRO CLINICO UMORALE DELLA IRC

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
FASE
ASINTOMATICA
FASE
SINTOMATICA
FASE
UREMICA
120
60
15
0
VFG ml/min

Insufficienza Renale Cronica (IRC)
C. Segni e Sintomi uremici
Sistema Nervoso
Apparato Cutaneo
Apparato Muscolo-scheletrico
Apparato Endocrino e Metabolico
Emopoiesi
Sindrome Uremica
Apparato Respiratorio
Equilibrio Acido base e Idro elettrolitico
Apparato Cardiovascolare
Apparato Gastrointestinale

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione

Cardiomiopatia (◄ anemia, ipertensione, iperPTH, tossine uremiche)

Pericardite

Calcificazioni vascolari

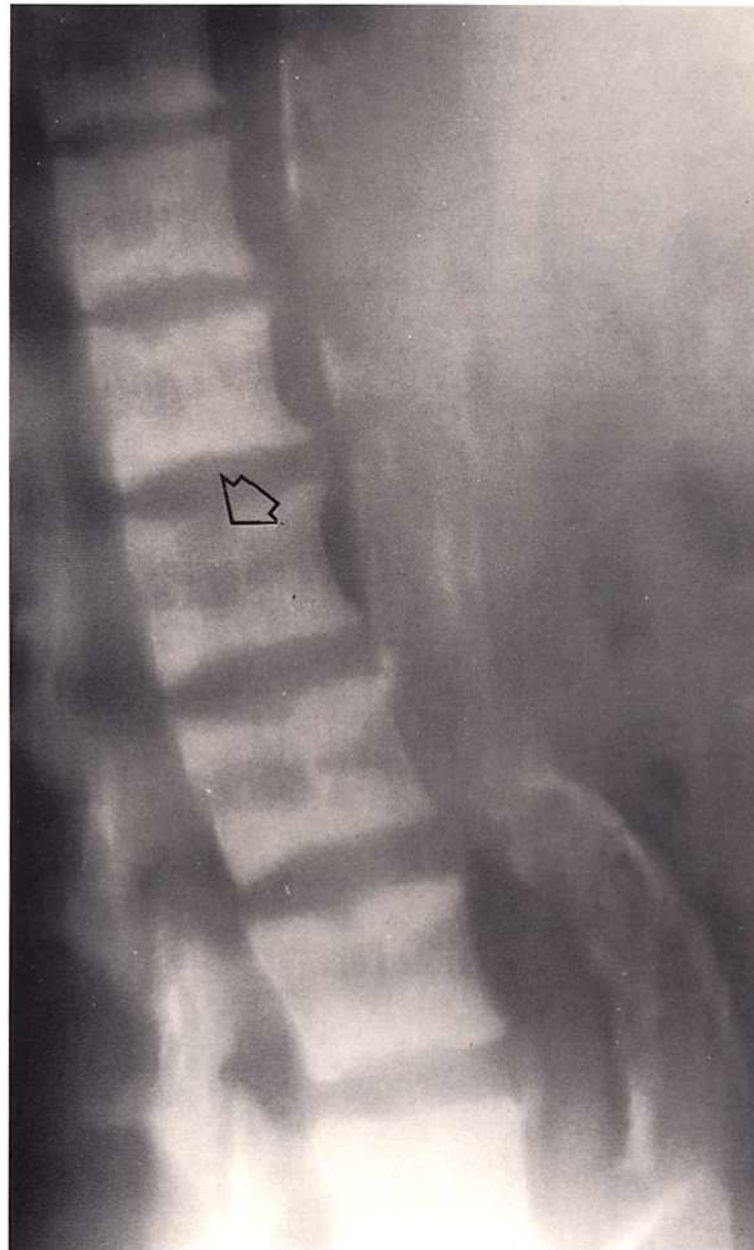
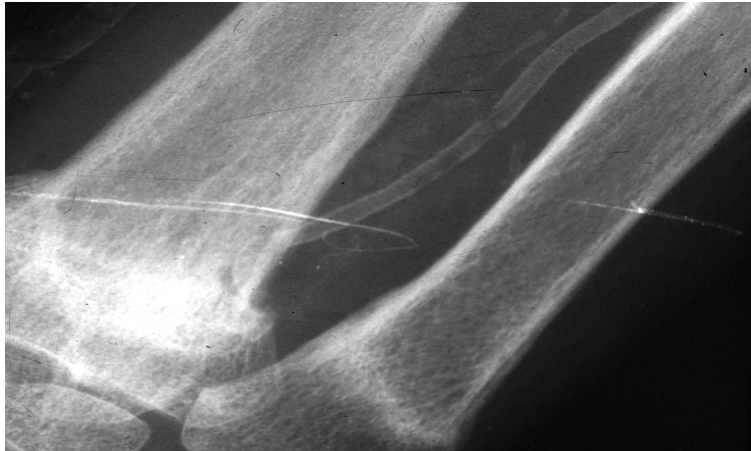



Figura 8.28
Aspetto tipico a *maglietta da rubgy* dei corpi vertebrali con presenza anche di ernie intraspongiose tipo Schmorl (→). Calcificazioni dell'aorta addominale.

calcificazione vascolare nella uremia

Vaso sanguigno
con calcificazione

Calcificazione cardiovascolare (CV)

Calcificazione estesa nella porzione media e distale dell'arteria coronaria anteriore sinistra (donna di 70 anni affetta da nefropatia allo stadio terminale)

Riprodotto per concessione da Raggi P *et al*. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695–701

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione

Cardiomiopatia

Pericardite

Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici

Edema polmonare

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO

Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE
Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE
Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO
Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

SISTEMA OSTEOMUSCOLARE
Osteodistrofia
Miopatia

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO

Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

SISTEMA OSTEOMUSCOLARE

Osteodistrofia
Miopatia

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Neuropatia periferica

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Depressione, amnesia
Stato confusionale
Coma

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE
Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE
Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO
Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

SISTEMA OSTEOMUSCOLARE
Osteodistrofia
Miopatia

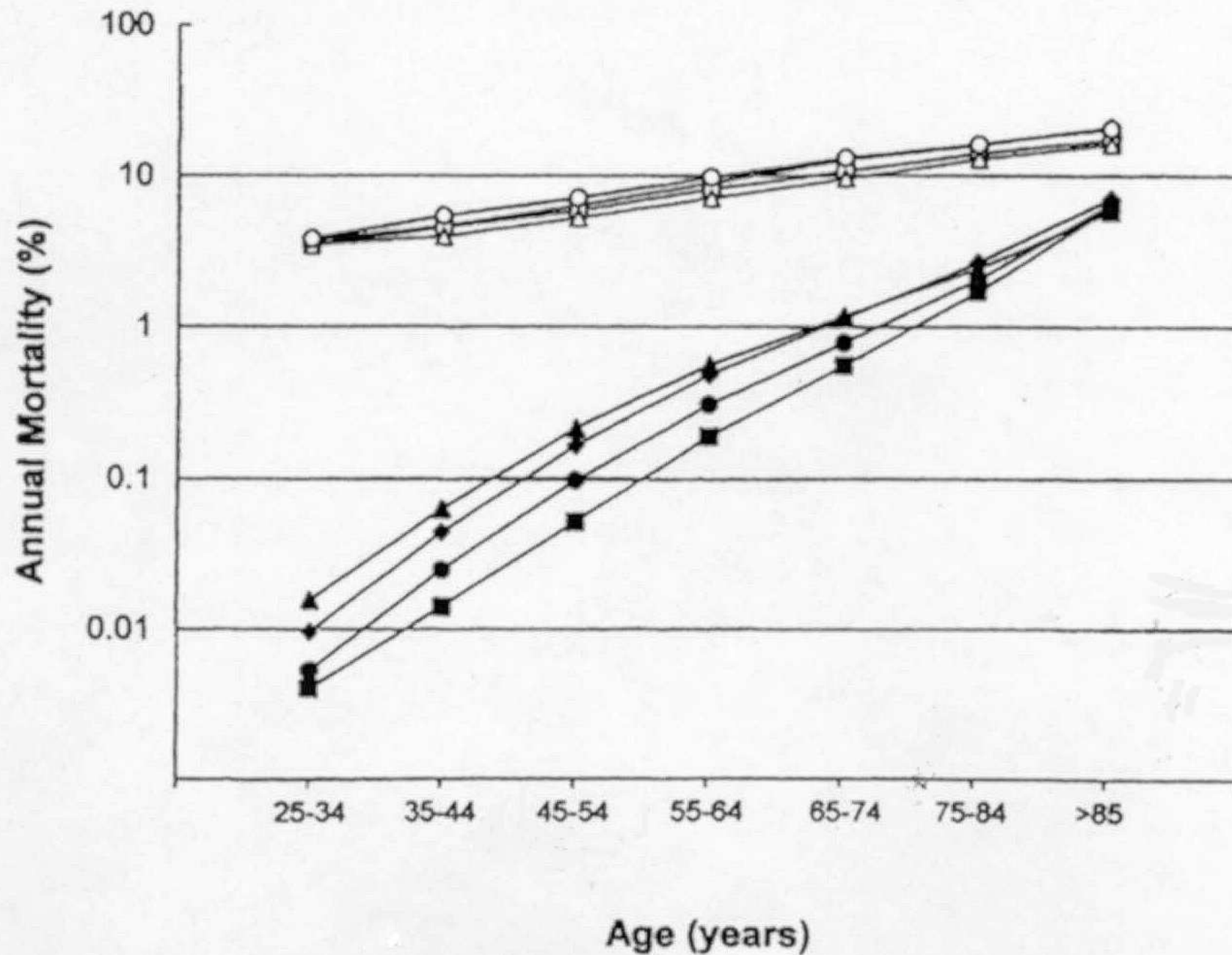
SISTEMA NERVOSO PERIFERICO
Neuropatia periferica

SISTEMA NERVOSO CENTRALE
Depressione, amnesia
Stato confusionale
Coma

APPARATO GASTROENTERICO
Anoressia, nausea
Vomito
Gastrite, ulcera
Emorragia

CUTE
Prurito

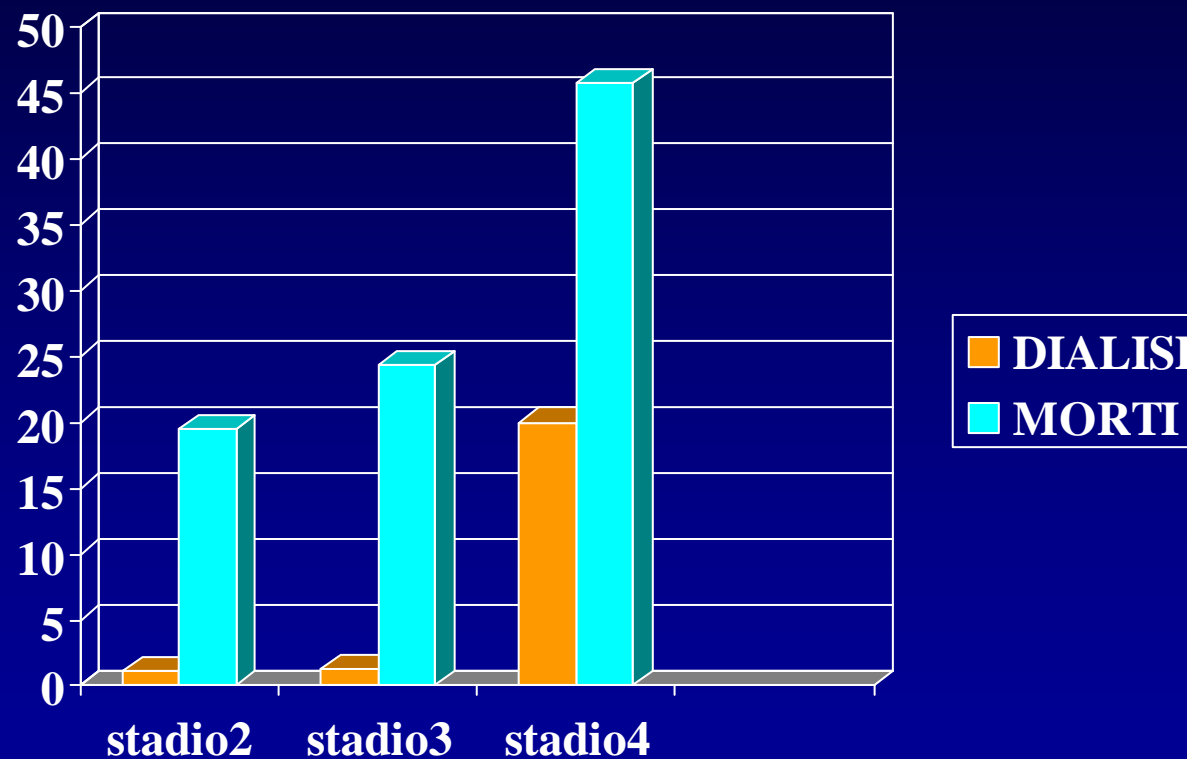
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

LONGITUDINAL FOLLOW-UP AND OUTCOMES AMONG A POPULATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A LARGE MANAGED CARE ORGANIZATION

* 28.000 pazienti
* GFR 90-30 ml/min
* Follow-up : 5.5 anni

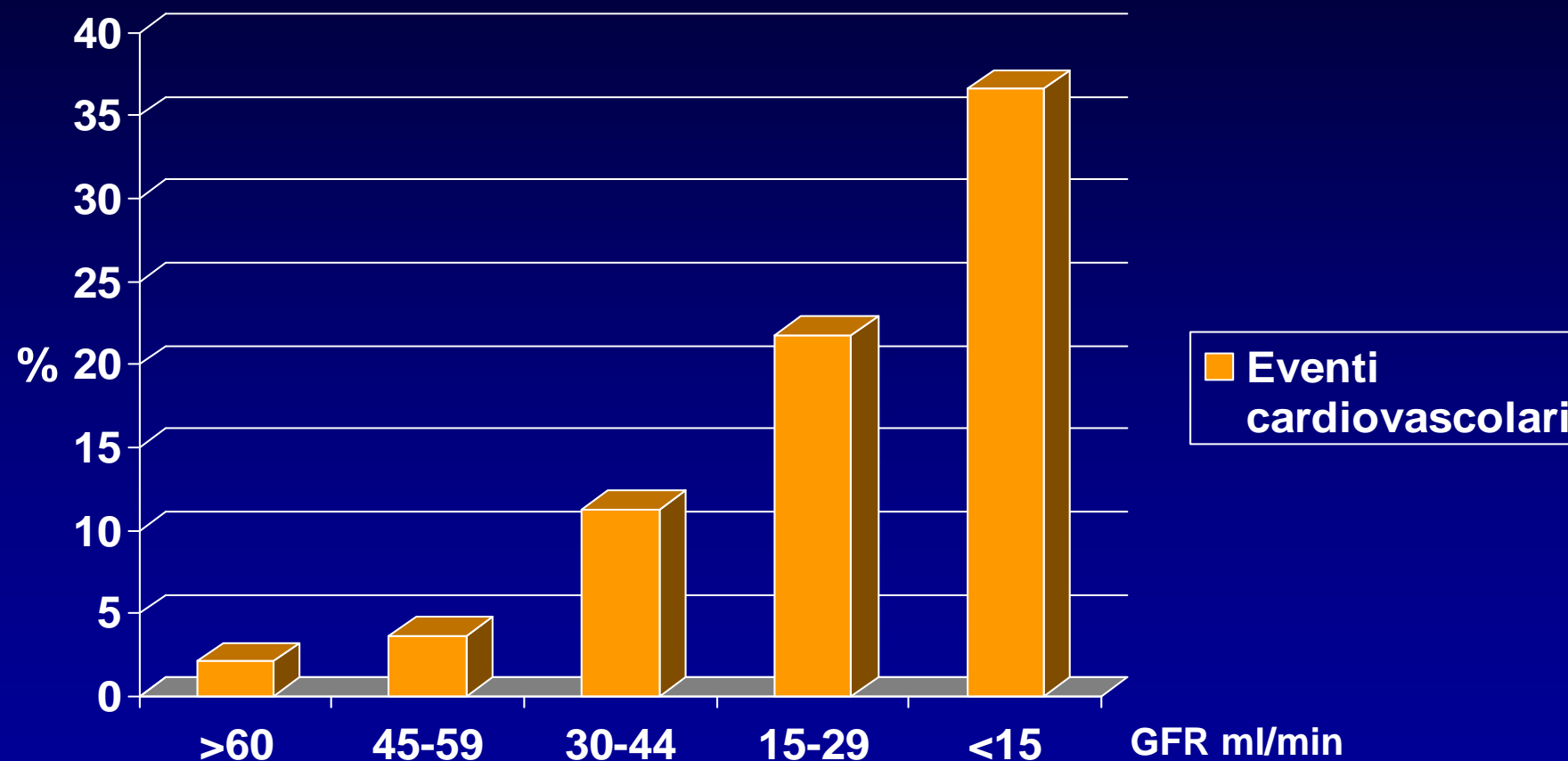
KEITH D et al - ARCH INTERN MED 2004

LONGITUDINAL FOLLOW-UP AND OUTCOMES AMONG A POPULATON WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A LARGE MANAGED CARE ORGANIZATION

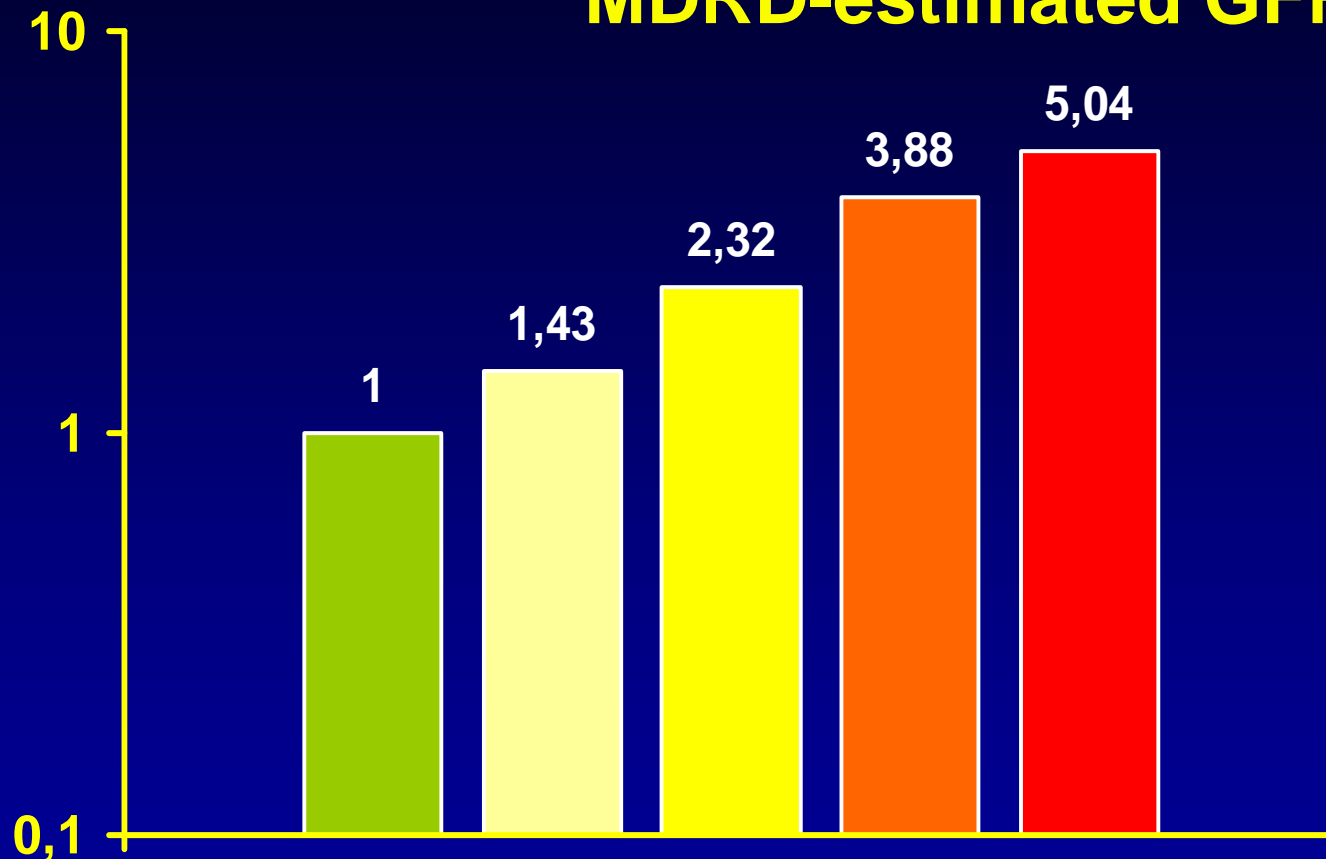
KEITH D et al - ARCH INTERN MED 2004

Stadio 2 : VFG 60-90;Alb+
Stadio 3 : VFG 30-60
Stadio 4 : VFG 15-30

%
40
35
30
25
20
15
10
5
0

>60
45-59
30-44
15-29
<15
GFR ml/min

Eventi cardiovascolari

A.S. Go , et al, N Engl J Med 2004

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

10-y Relative Risk of
Cardiovascular Mortality by
MDRD-estimated GFR
10
1
0,1
1
1,43
2,32
3,88
5,04
GFR
> 90
80-90
70-80
60-70
< 60
adjusted for age, sex, conventional risk factors,
Hcy, CRP, vWF, sVCAM-1, *microalbuminuria*,
prior cardiovascular disease
Henry , KI 2002;
Sarnak, *Circ 2003*

MALATTIE RENALI CRONICHE QUALI CAUSA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

1. I Pazienti con malattie renali croniche devono essere considerati “ad alto rischio” per la comparsa di malattie cardiovascolari
2. Una riduzione anche modesta della funzione renale è fattore di rischio per aumentata mortalità cardiovascolare
3. Questo elevato rischio cardiovascolare è dovuto all’aggiungersi ai fattori di rischio “tradizionali” già spesso presenti in questi pazienti (ipertensione, dislipidemia, fumo, diabete) di fattori di rischio “specifici” dovuti alla malattia renale cronica

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI DELLE MALATTIE RENALI CRONICHE

- Stress ossidativo
- Infiammazione cronica
- Iperattività sistema R-Angiotensina
- > Fosforemia
- > livelli di Omocisteina
- > livelli di ADMA (Dimetil Arginina Asimmetrica)
- Anemia
- Tossine uremiche (?)

Insufficienza renale cronica

Terapia conservativa :
-dieta ipoproteica
-ottimale controllo della pressione arteriosa
-abolizione fumo
-controllo lipidi
-correzione anemia
-correzione alterazioni metabolismo fosfo-calcico
-correzione potassio
-…………

Insufficienza renale cronica

Terapia conservativa : obiettivi

-Rallentare progressione insuff. Renale
-Ridurre complicanze

GFR
90
60
30
15
10
Asymptomatic
±HTN
Abnormal
urine tests
Usually none
±edema
±HTN
Abnormal
urine tests
Symptoms
Range from none to
fatigue, edema, nocturia
Edema
Anemia
Range from none to loss of appetite,
dyspnea, worsening edema and fatigue,
pruritus
Multiorgan
system
dysfunction
Electrolyte
abnormalities
Weight loss, dyspnea,
fatigue, altered mental
status
Signs
Life-threatening complications
Severe hypertension, pulmonary edema
Acidosis, hyperkalemia, encephalopathy

Terapia Sostitutiva della Insuffcienza Renale Cronica

-DIALISI : - Emodialisi
- Dialisi Peritoneale

-TRAPIANTO DI RENE

INSUFFICIENZA RENALE

UREMIA

DIALISI

TRAPIANTO

- **EMODIALISI**
- **DIALISI PERITONEALE**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Dialisi

La dialisi è una metodica di "depurazione" dell'organismo realizzata mediante l'utilizzo di membrane semipermeabili e di apposite soluzioni (liquido "dializzante")

A. Emodialisi

B. Dialisi Peritoneale

LA DIALISI

- **DIALISI EXTRA-CORPOREA O EMODIALISI**
- Depurazione del sangue per diffusione o convezione attraverso una membrana artificiale extra-corporea

- **DIALISI INTRA-CORPOREA O PERITONEALE**
- Depurazione del sangue per diffusione attraverso una membrana naturale intra-corporea (Peritoneo)

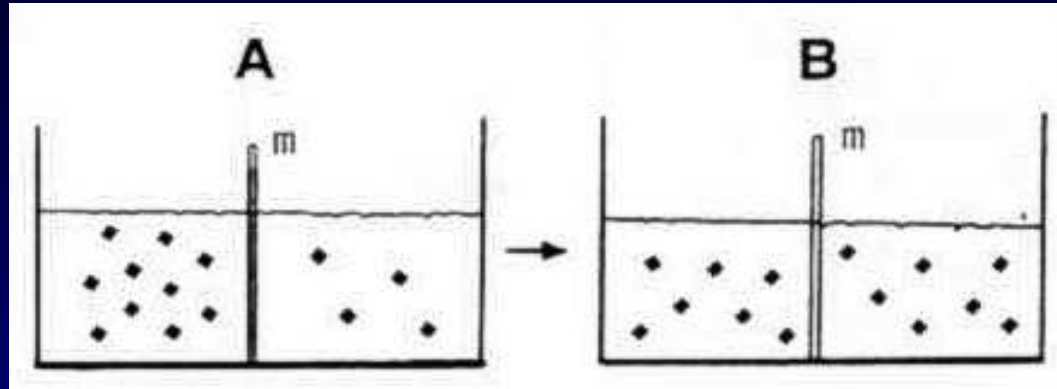
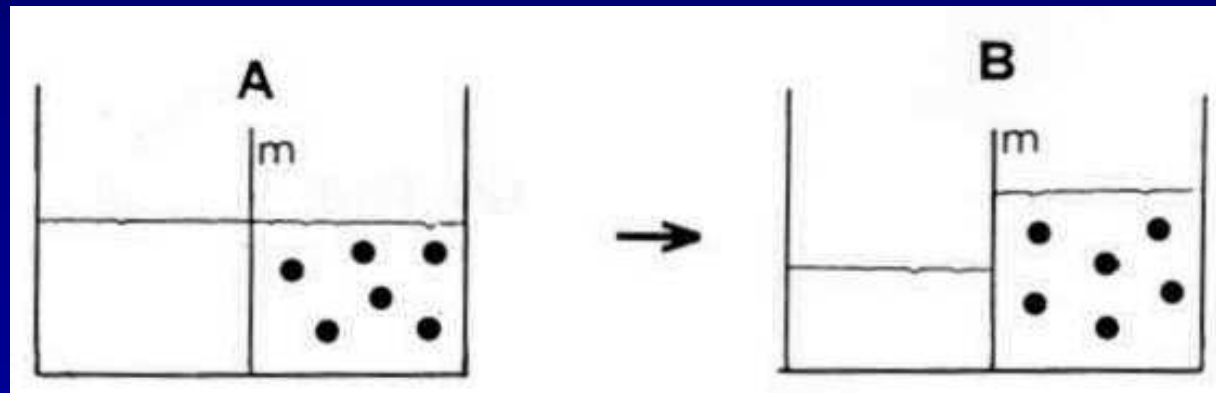
IRC: terapia sostitutiva

Obiettivi della depurazione extracorporea sono:

- Depurazione dalle sostanze tossiche
- Correzione dell' equilibrio idro-elettrolitico
- Correzione dell' equilibrio acido-base

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PRINCIPI DI DIALISI

DIFFUSIONE

OSMOSI

LEGENDA: A = Situazione di partenza
B = Equilibrio
M = Membrana Semipermeabile

Il Rene Artificiale

1. Il filtro dializzatore

Membrana dializzante con superficie di 1- 1,5 m^2

- **Derivata dalla cellulosa (cuprophan)**
- **Sintetica (polisulfone,poliacrilonitrile, etilenvinilalcool, ecc)**

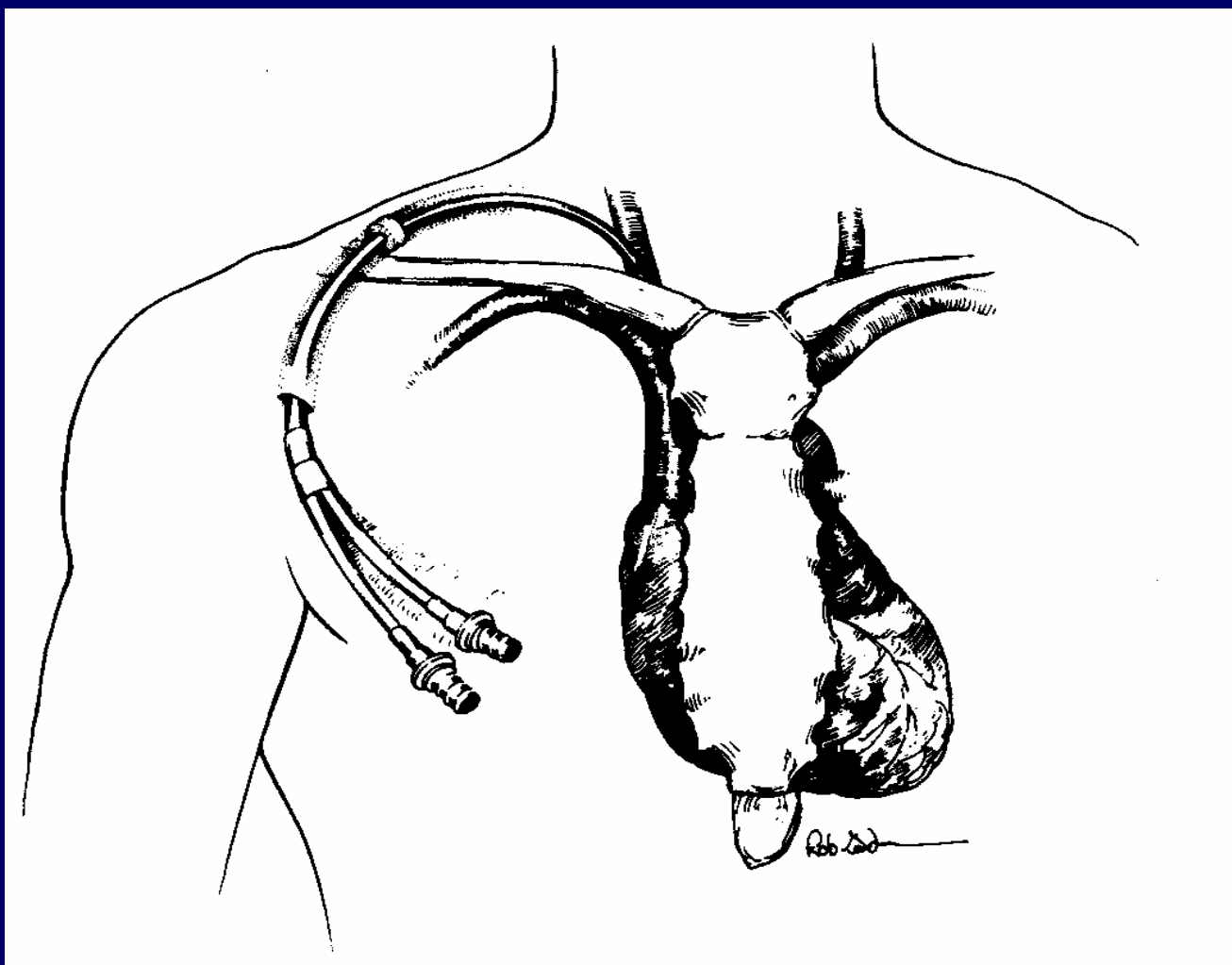
DIALISATO
SANGUE

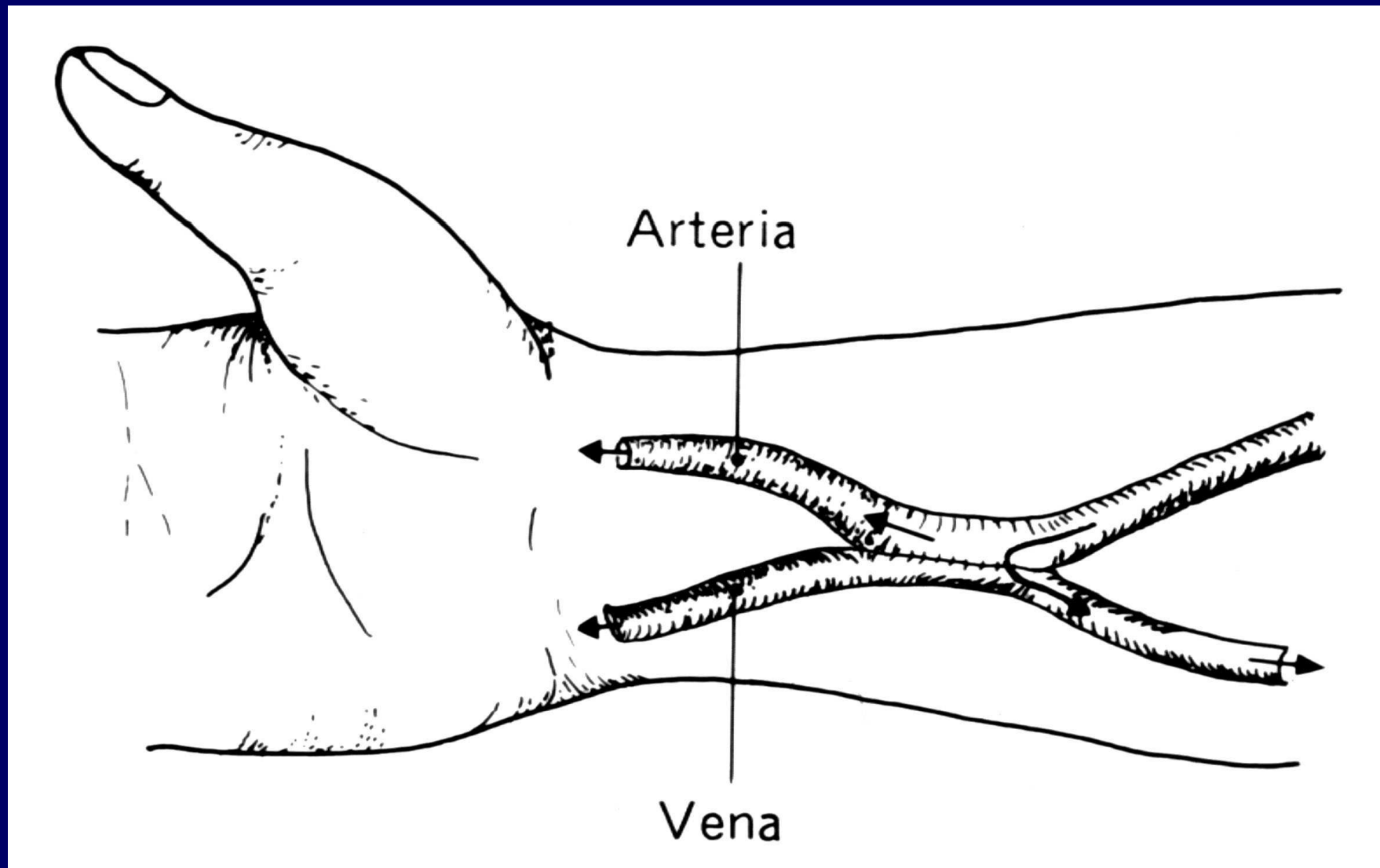
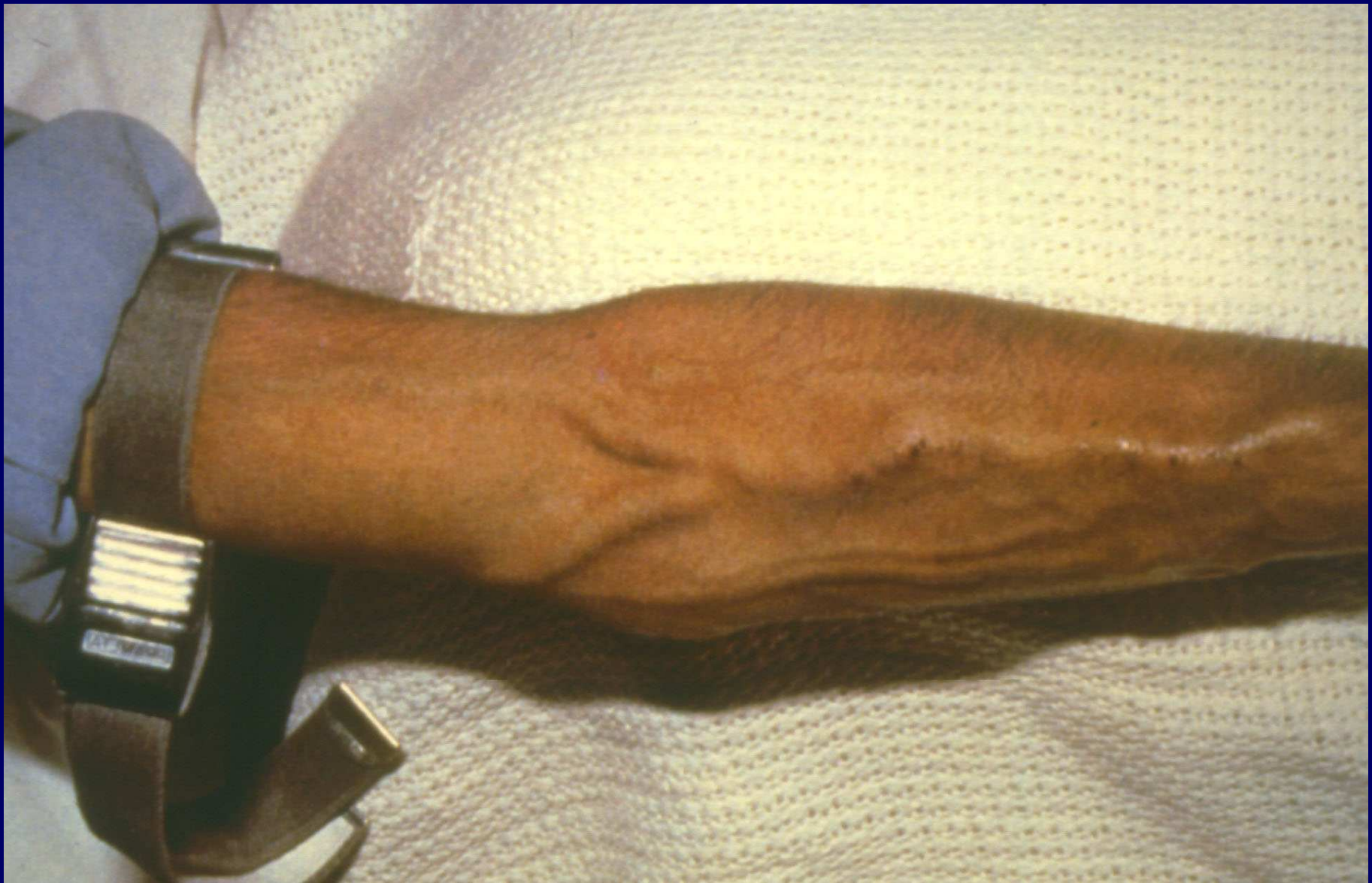
FILTRO DI DIALISI
FISTOLA
SANGUE
BAGNO DI
DIALISI
MEMBRANA DI DIALISI

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Accesso Vascolare

2) Permanente: Catetere venoso centrale

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Accesso Vascolare

2) Permanente: Fistola Artero-Venosa

Applicazione della Emodialisi

- **Schemi di trattamento**

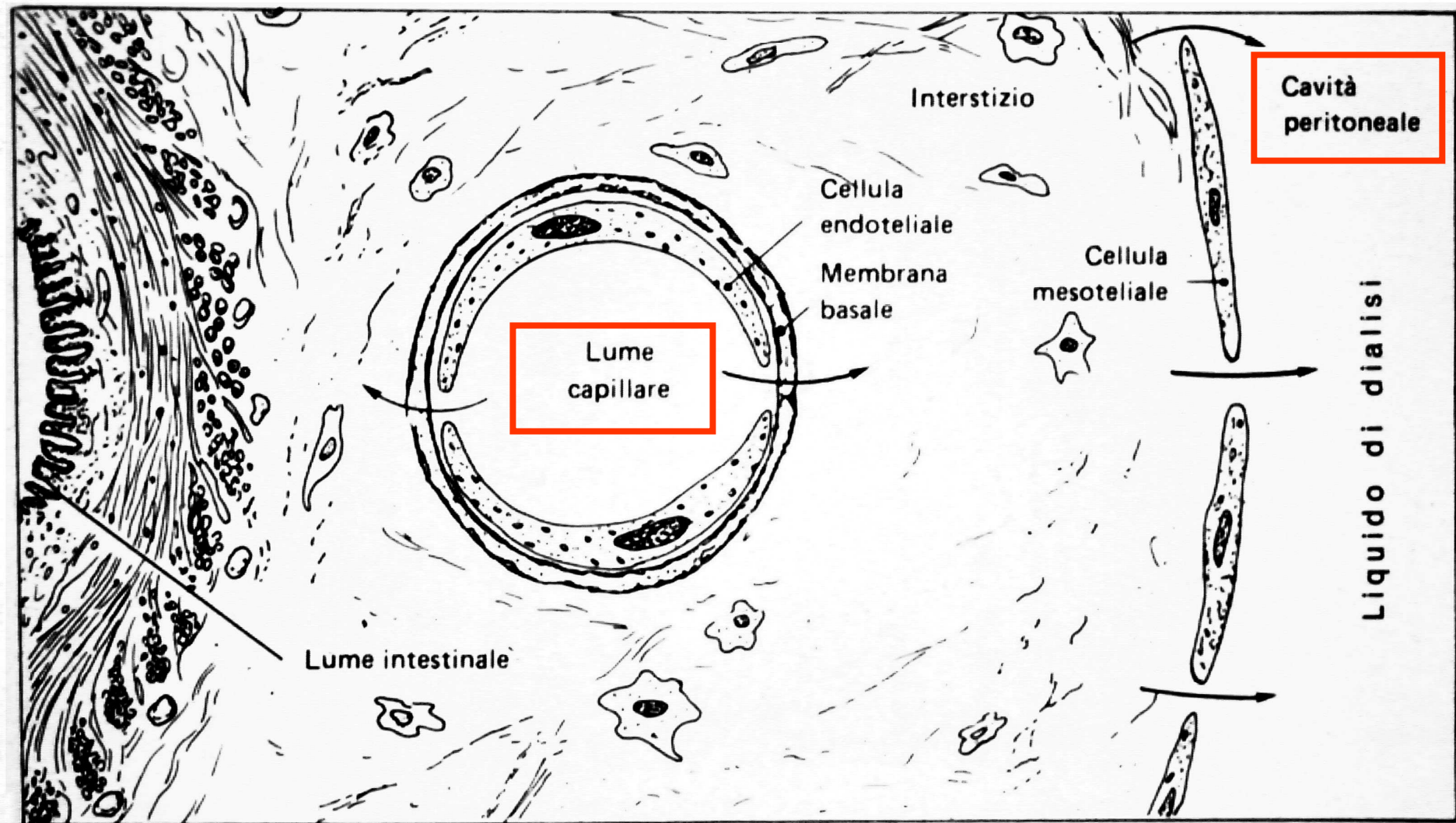
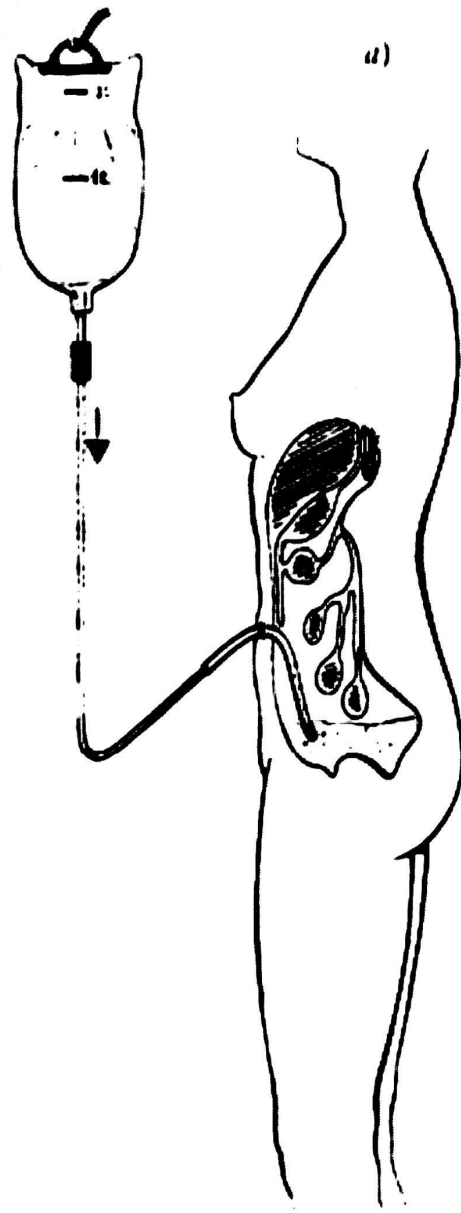
  - 3 volte alla settimana

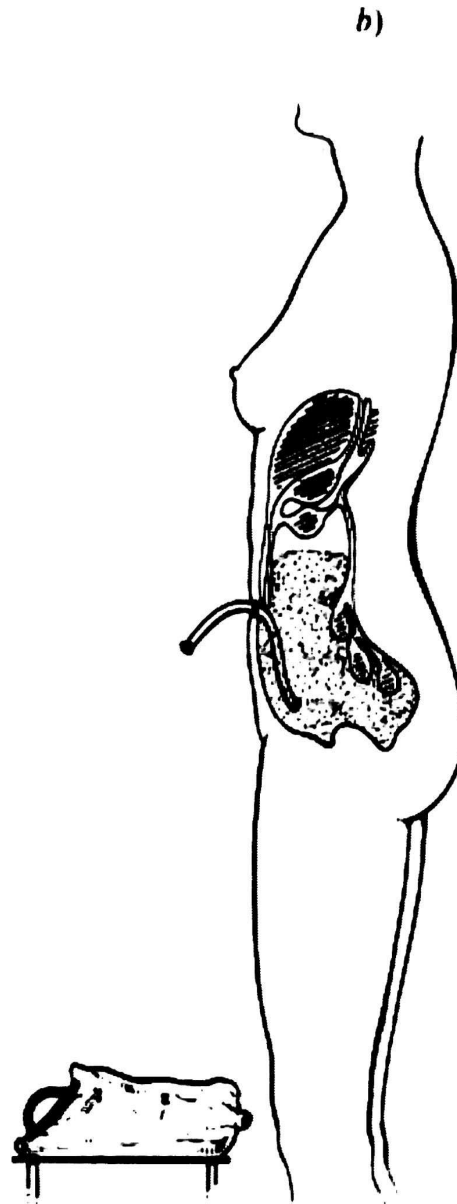
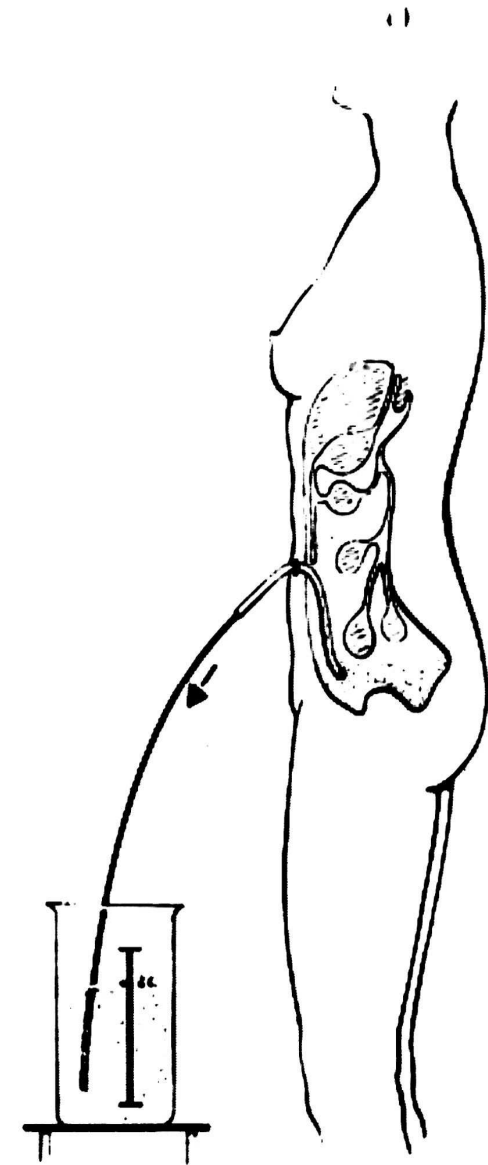
  - 3-4 ore per seduta emodialitica

Dialisi Peritoneale

Metodica depurativa che utilizza la membrana Peritoneale per il passaggio di sostanze patologicamente ritenute dal sangue ad una soluzione sterile introdotta nel cavo peritoneale

Interstizio
Cavità peritoneale
Cellula endoteliale
Membrana basale
Cellula mesoteliale
Lume capillare
Liquido di dialisi
Lume intestinale

a)

fase di riempimento
durata media 5-10 min

b)

fase di permanenza
durata media in IPD = 5-20 min
CAPD = 4-6 ore

fase di scarico
durata media variabile ma
generalmente 10-20 min

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!